Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinik A
(Direktor: Professor Dr. W. Schneider)
Universität Düsseldorf

Stimulationsverhalten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems nach Zufuhr einer nicht vasopressorisch wirkenden Angiotensin-II-Dosis bei terminaler chronischer Niereninsuffizienz

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Gottfried Schellenberg

1981

Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinik A
(Direktor: Professor Dr. W. Schneider)
Universität Düsseldorf

Stimulationsverhalten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems nach Zufuhr einer nicht vasopressorisch wirkenden Angiotensin-II-Dosis bei terminaler chronischer Niereninsuffizienz

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Gottfried Schellenberg

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536504_0154

Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinik A
(Direktor: Professor Dr. W. Schneider)
Universität Düsseldorf

Stimulationsverhalten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems nach Zufuhr einer nicht vasopressorisch wirkenden Angiotensin-II Dosis bei terminaler chronischer Niereninsuffizienz

INAUGURAL-DISSERTATION

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Gottfried Schellenberg

1981

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.:
Prof. Dr. Winter

Referent: Prof. Dr. E. Schnurr
gez.:
Korreferent: Priv. Doz. Dr. A. Krian
gez.:

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	5
2.	Patienten und Methoden	6
2.1.	Normalpersonen	6
2.2.	Patienten	6
2.3.	Versuchsablauf	7
2.4.	Gewinnung der Blutproben	8
2.5.	Bestimmungsmethoden	9
2.5.1	Bestimmung der Plasma-Renin Aktivität	9
2.5.2.	Bestimmung der Angiotensin-II Konzentration	12
2.5.3.	Aldosteronbestimmung	15
2.5.4.	Elektrolyte	19
2.6.	Qualitätskontrolle	19
2.7.	Rechenmethoden	19
3.	Ergebnisse	21
3.1.	Normalpersonen	21
3.1.1.	Plasma-Renin Aktivität	21
3.1.2.	Angiotensin	22
3.1.3.	Aldosteron	22
3.1.4.	Elektrolyte	23
3.1.5.	Blutdruck	23
3.1.6.	Beziehungen von infundierter Angiotensin-Menge, Renin, Angiotensin, Aldosteron und Kalium	23
3.2.	Patienten	24
3.2.1.	Plasma-Renin Aktivität	24
3.2.2.	Angiotensin	25
3.2.3.	Aldosteron	26
3.2.4.	Elektrolyte	27
3.2.5.	Blutdruck	28
3.2.6.	Beziehungen von Renin, Angiotensin, Aldosteron und Kalium	28

4. Diskussion 30

5. Schlußfolgerungen 42

6. Zusammenfassung 43

7. Literaturverzeichnis 44

8. Anhang
8.1. Tabelle 4-7
8.2. Abbildung 1-8

1. Einleitung.

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ist unter normalen Bedingungen, d.h. beim Nierengesunden ein mit exakter Rückkopplung ausgestattetes Regulationssystem. Erfolgs- und Regulationsorgan ist die Niere. Meßprozesse sind die renale Durchblutung beziehungsweise die durch die Änderung der renalen Mikrozirkulation veränderte Natriumausscheidung des Einzelnephrons, oder die Regulation über intrarenale Barorezeptoren (TOBIAN, 38,39,40).

Bei einer Überproduktion von Renin (Leberzirrhose, Herzinsuffizienz) kommt es zu einer dauernden Erhöhung der Aldosteronsekretion.
Beim Conn-Syndrom mit seiner autonomen Hypersekretion von Aldosteron kommt es zu einer deutlichen Suppression der Reninaktivität, die auch durch Natriumentzug nicht stimulierbar ist.

Bei chronischer Niereninsuffizienz sind die Verhältnisse innerhalb des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems nicht so übersichtlich. Es scheint klar zu sein, daß die "Schrumpfniere" Renin produzieren kann (KUTCHEN et al., 18; NAIRN et al., 22).
In unserer Arbeitsgruppe durchgeführte Untersuchungen zeigen, daß während der Hämodialyse sowohl die Plasma-Renin-Aktivität (PRA) als auch die Angiotensinkonzentration ansteigen.
Es ist aber nicht gesichert, ob innerhalb des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ein Feedback wie beim Gesunden stattfindet. Andererseits ist bekannt, daß unter der Hämodialyse das Aldosteron eine abnehmende Tendenz aufweist und offensichtlich rechnerisch mit dem Serum-Kalium, einem anderen wichtigen Regulationsfaktor der Aldosteronsynthese korreliert ist.

Ziel der jetzt vorgelegten Arbeit war es einmal, die Frage zu klären, ob die offensichtliche Erhöhung der Plasma-Renin-Aktivität und des Angiotensin-II unter der Hämodialyse mit einem Feedback-Mechanismus gekoppelt ist.
Zugleich sollte untersucht werden, ob Angiotensin-II in nichthypertensiver Dosis in der Lage ist, bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz die Produktion von Aldosteron zu stimulieren.

2. Patienten und Methoden.

Die Untersuchungen wurden an acht freiwilligen Normalpersonen und an fünfzehn Patienten im chronisch-intermittierenden Dialyseprogramm bei terminaler Niereninsuffizienz durchgeführt. Alle Probanden wurden zuvor über den Ablauf des Versuches aufgeklärt und hatten ihr Einverständnis erteilt.

2.1. Normalpersonen.

Die zuerst durchgeführte Untersuchung der acht gesunden Personen (7 Männer, 1 Frau) im Alter von 21 - 30 Jahren diente der Ermittlung einer Angiotensin-II Dosis, die noch keine arterielle Blutdrucksteigerung auslöst. Nach Literaturangaben (29) liegt diese Dosis im Bereich von 1 - 5 ng/kg/min. Aus diesem Grunde wurde die Menge des infundierten Angiotensin-II innerhalb der Gruppe der Normalpersonen von 1,4 ng/kg/min bis auf 3.0 ng/kg/min bei dem letzten gesunden Probanden gesteigert (Tabelle 4).

2.2. Patienten.

Fünfzehn Patienten (12 Männer, 3 Frauen) mit terminaler chronischer Niereninsuffizienz im Alter von 17 bis 53 Jahren, darunter ein bilateral nephrektomierter Patient, wurden untersucht.
Die Ursachen des Ausfalls der Nierenfunktion waren:

chronische Glomerulonephritis	9 Fälle
familiäre Zystennieren	1 Fall
Lupus erythemathodes disseminatus	1 Fall
Goodpasture Syndrom (nephrektomiert)	1 Fall
angeborene Harnwegsanomalien	2 Fälle
Zustand nach Radiatio n. Hodencarcinom	1 Fall

Alle Patienten standen in einem regelmäßigen hämodialyseprogramm mit drei Dialysen pro Woche. Die Dauer einer einzelnen

Hämodialyse betrug zwischen 5 und 6 Stunden. Der zeitliche Abstand der Untersuchungen vom Ende der letzten Dialysebehandlung lag bei 1,5 bis 32 Stunden, der mittlere Abstand lag bei 11 Stunden.
Die medikamentöse Einstellung der bei allen Patienten bestehenden arteriellen Hypertonie erfolgte entsprechend dem Schweregrad des Hypertonus allein mit Beta-Rezeptorenblockern (Propanolol, Prindolol;n=13) oder in Kombination mit peripheren Vasodilatatoren (Dihydralazin;n=9) und Diuretika (Furosemid;n=2) sowie dem zentral angreifenden Clonidin (n=9). An der individuellen Medikation der Patienten wurde vor und während der Untersuchung keine Veränderung vorgenommen.

2.3. Versuchsablauf.

Die Untersuchungen wurden zwischen 7 und 13 Uhr durchgeführt. Eine zweistündige Liegezeit vor Beginn der Angiotensin-II Infusion sollte den Einfluß der Körperhaltung auf die Reninsekretion und die Blutdruckregulation während des Versuches ausschalten. Im Anschluß an die Bettruhe erfolgte das Anlegen eines venösen Zuganges durch Punktion einer Armvene - bei den Dialysepatienten an dem shuntfreien Arm - und die erste Blutentnahme zur Bestimmung der Ausgangskonzentrationen von Aldosteron, Renin, Angiotensin-II, Kalium und Natrium im Plasma.
Mit Hilfe eines Perfusors wurde dann den Versuchspersonen über einen dreistündigen Zeitraum eine konstante Menge an Hypertensin^{R} Ciba infundiert. Dieses Angiotensinamid unterscheidet sich von dem natürlich vorkommenden Angiotensin-II durch die Substitution von Isoleucin durch Valin in der Position 5 des Oktapeptides.
Zur Ermittlung derjenigen Angiotensin-II Menge, die noch keine arterielle Blutdrucksteigerung auslöst, wurde die infundierte Hypertensin^{R} Dosis in der Gruppe der Normalpersonen von 1,4 ng/kg/min bis auf 3,0 ng/kg/min gesteigert, während sie später bei allen Patienten 3,5 ng/kg/min betrug.

Die Konzentrationen von Aldosteron und Renin im peripheren venösen Plasma wurden nach einer, zwei und drei Stunden bestimmt. Bei der Kontrolle der Konzentrationen der Elektrolyte Natrium und Kalium und des Angiotensin-II beschränkten wir uns auf nur eine weitere Messung nach der dritten Stunde, da ein größerer iatrogener Blutverlust angesichts der bei allen Dialysepatienten bestehenden chronischen Anämie mit hämoglobinkonzentrationen von 7 bis 11 g/100ml nicht zu vertreten gewesen wäre.
Die Messung des arteriellen Blutdruckes nach der Methode von Riva-Rocci geschah in halbstündigen Abständen.

2.4. Gewinnung der Blutproben.

Das Blut (7 ml) zur Bestimmung der Plasma-Renin Aktivität wurde in ein mit Dinatriumäthylendiamintetraessigsäure ($EDTA\text{-}Na_2$: 1 mg/ml Blut) beschichtetes Röhrchen gefüllt und sofort mit Eiswasser auf 0°C abgekühlt, um den enzymatischen Abbau von Reninsubstrat zu Angiotensin-I (AI) zu unterbinden. Die Reninprobe wurde anschließend in der Kühlzentrifuge bei 4°C (10 Minuten; 1000 x g) zentrifugiert.
Zur Aldosteronbestimmung wurden 2 x 10 ml Blut in ein Ammoniumheparinat beschichtete Röhrchen gesammelt, zur Angiotensin-II Bestimmung 20 ml in eine mit 1 ml Angiotensinase-Hemmer (s.2.5.2.) versehene 20 ml Spritze abgenommen. Die Proben dieser beiden Untersuchungen wurden dann bei Zimmertemperatur (10 Minuten; 1000 x g) zentrifugiert.
Das Plasma der einzelnen Proben wurde bei -20°C bis zur Analyse eingefroren.

2.5. Bestimmungsmethoden.

2.5.1. Bestimmung der Plasma-Renin-Aktivität.

Die Reninaktivitätsbestimmung erfolgte nach der Methode von HABER et al. Die Reninaktivität wird hierbei indirekt über die Bildung von Angiotensin-I während einer Plasmainkubation bestimmt. Das gebildete Angiotensin-I hängt von der Reninsubstratkonzentration und der Reninkonzentration ab.
Die Plasma-Renin-Aktivität wird hierbei definiert als diejenige Menge Angiotensin-I, die von der in einer bestimmten Plasmamenge enthaltenen Reninkonzentration durch Einwirkung auf das endogene Angiotensinogen in einer bestimmten Zeit bei vorgegebener Temperatur und definiertem pH-Wert freigesetzt wird.
Zur Reninaktivitätsbestimmung benutzten wir den im Handel erhältlichen "Radioimmunassay Kit 125J zur Bestimmung der Plasma-Renin-Aktivität" der Firma Schwarz/Mann, Orangeburg, N.Y., U.S.A.
Für die Plasmainkubation wurden folgende Reagenzien verwendet:

EDTA-Natrium (1,4 mg/ml Blut)
8-Hydroxychinolin-Lösung (0,34 mol)
Dimercaprol-Lösung (1,6 mol)
Tris-Chlorid-Puffer (pH 7,4; 4 mol)

Beim Radioimmunassay wurden folgende Reagenzien benutzt:

Tris-Puffer: Tris-Acetat-Puffer 0,1 mol mit 0,1% Lysozym;
Standard A : (Asp^1, Ile5) Angiotensin-I; 0,8 ng/ml in Tris-Puffer;
Standard B : (Asp^1, Ile5) Angiotensin-I; 5,0 ng/ml in Tris-Puffer;
Tracer : (Asp^1, Ile5) Angiotensin-I (^{125}J) in Tris-Puffer; 8,7 ± 0,07 uCi/ml;

Angiotensin-I-Antiserum vom Kaninchen, eingestellt für ein b_0 (Radioaktivität des Überstandes des 0-Wertes der Eichkurve) von 55 ± 15%;
Dextran beschichtete Holzkohle in Phosphat-Kochsalz-Puffer; in 200 ml enthaltend:

0,375 g Dextran (MG 70 000);
3,750 g Holzkohle;
0,834 g Kaliumphosphat (K_2HPO_4);
0,165 g Natriumphosphat ($NaH_2PO_4 \cdot H_2O$)
5,250 g Natriumchlorid;

In der Tabelle 4 ist die Bestimmung der Plasma-Renin-Aktivität schematisch dargestellt.
Das Plasma wurde drei Stunden zur Bildung von Angiotensin-I bei pH 7,4 inkubiert. Das ph-Optimum des Renin liegt bei ph 5,7. Die Reninaktivität ist bei diesem pH-Wert um das 2-4fache höher als bei ph 7,4. Da bei pH-Werten zwischen 5,5 und 6,5 mit einer Angiotensin-I-bildung durch unspezifische proteolytische Enzyme gerechnet werden muß (28), wurde pH 7,4 gewählt. Bei der Zugabe von EDTA-Natrium, 8-hydroxychinolin und Dimercaprol verfuhren wir nach den Angaben von Haber et al., die mit diesen Substanzen eine Hemmung des "converting enzyme" erreichen konnten, sodaß 90% des gebildeten Angiotensin-I unverändert nachweisbar waren. EDTA-Kalium wurde nicht verwendet, da es die Angiotensin-I Bildung hemmt.
Bei der radioimmunologischen Bestimmung wurden alle Ansätze 20-24 Stunden bei einer Temperatur von 2-8°C inkubiert.
Die Trennung von freier und gebundener Aktivität erfolgte durch Zugabe von 4 ml Dextran-Kohle-Suspension. Die Messung der Radioaktivität im Überstand geschah nach Zentrifugation und Dekantierung mit einem Szintillationszähler (Packard Tricarb; Zusatzszintillatoren der Firma Koch-Light).
Durch Vergleich mit der Eichkurve wurde die Plasma-Reninaktivität der Proben errechnet, ausgedrückt in ng Angiotensin-I pro ml Plasma und Stunde (ng/ml/h).

Blutentnahme
[4°C; EDTA-Natrium 1,4 ng/ml]
↓
Plasmagewinnung
[Zentrifugation: 10 min, 1000 g; 4°C]
↓
Zugabe von "converting enzyme" Inhibitoren
[1000 ul Plasma
10 ul 8-Hydroxychinolin 3,4 mmol
10 ul Dimercaprol 1,6 mmol
100 ul Tris-Cl Puffer, pH 7,5; 4 mol]
↓
Inkubation
[1. Probe: 4°C; 3 h]
[2. Probe: 37°C; 3 h]
↓
Radioimmunologische Bestimmung von Angiotensin-I

Tab. 1 Schematischer Ablauf der Plasma-Renin-Aktivitäts-Bestimmung

Da die Plasma-Renin-Aktivität unter anderem von der Tageszeit, der Körperlage und der Kochsalzbilanz abhängig ist, gestaltet sich die Angabe von Normalwerten schwierig.
Haber et al. bestimmten bei 16 gesunden Probanden (Alter 18-58 Jahre; 11 Frauen, 5 Männer) unter einer Natriumzufuhr von 110 mEq und 10 mEq pro Tag im Liegen und im Stehen immer zur gleichen Tageszeit die Plasma-Renin-Aktivität.
Die Ergebnisse waren wie folgt:

110 mEq Na	liegend	1,02 ± 0,21 ng/ml/h*
	stehend	1,75 ± 0,43 ng/ml/h
10 mEq Na	liegend	2,16 ± 0,45 ng/ml/h
	stehend	5,92 ± 0,40 ng/ml/h

KÜPPERS konnte bei zehn gesunden Männern (40,9 ± 7,1 Jahre) nach einer zweistündigen Liegezeit unter einer nicht natriumbilanzierten Diät eine mittlere Plasma-Renin-Aktivität von 0,7 ± 0,4 ng/ml/h bestimmen.
Wir selbst fanden unter gleichgearteten bedingungen bei acht gesunden Personen (Alter 21-30 Jahre; 1 Frau, 7 Männer) eine mittlere Plasma-Renin-Aktivität von 1,96 ± 0,43 ng/ml/h.

2.5.2. bestimmung der Angiotensin-II Konzentration.

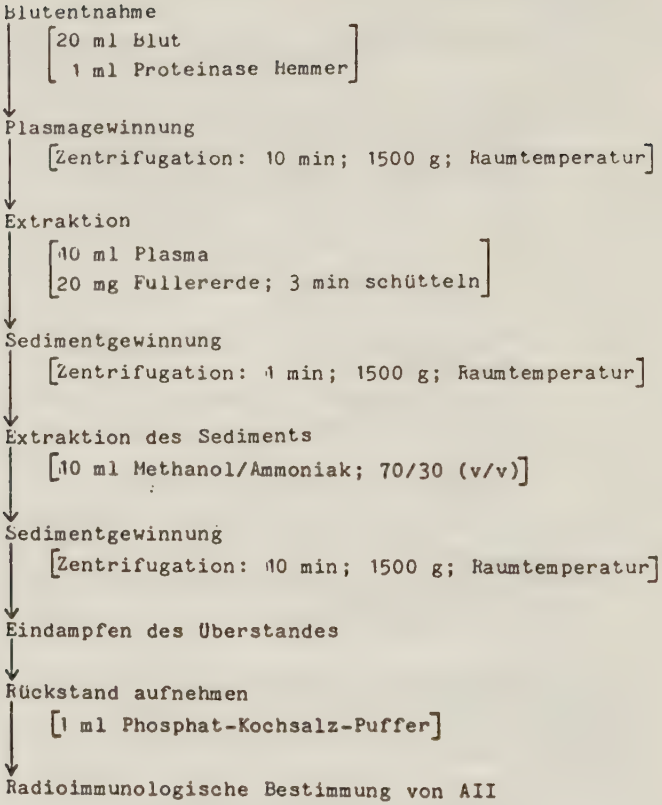
Zur Bestimmung der Angiotensin-II Konzentration (AII) im Plasma wurde eine Methode angewendet, die von KÜPPERS et al. in Anlehnung an BOYD et al. und DÜSTERDIECK und McELWEE entwickelt wurde. Die Zugabe von Inhibitoren der Angiotensinasen zu der gewonnenen Plasmaprobe verhindert dabei den Abbau des AII, das anschließend an Fullererde gebunden und durch Zentrifugation von Plasma getrennt wird. Das AII wird dann mit Hilfe eines Methanol-Ammoniak-Gemisches wieder in Lösung gebracht und die Fullererde durch erneutes Zentrifugieren abgetrennt. Methanol und Ammoniak werden aus dem Überstand abgedampft, die zurückbleibende wässrige Phase

* hier und bei allen statistischen Angaben x ± SAN

gefriergetrocknet und das Angiotensin-II radioimmunologisch bestimmt.
Bei dem Analysengang wurden folgende Reagenzien verwendet:

(Asp^1,Ile5) Angiotensin-I und (Asp^1,Ile5) Angiotensin-II; Schwarz/Mann, Orangeburg, N.Y., U.S.A.;
Angiotensin-II Antiserum vom Kaninchen; Schwarz/Mann, Orangeburg, N.Y., U.S.A.;
(Asp^1,Ile5) Angiotensin-II (Tyrosin-125J), spezifische Aktivität 1000-1500 uCi/ug; New England Nuclear, Boston, Mass., U.S.A.;
Detran beschichtete Holzkohle nach der Methode von Herbert et al.;
Proteinase Hemmer (0,125 mol EDTA; 0,025 mol o-Phenanthrolin) nach der Beschreibung von Düsterdieck et al.;
Fullererde, Serva, Heidelberg;
Phosphat-Kochsalz-Puffer (pH 7,4; 0,01 mol Phosphat in 0,15 mol NaCl) mit Zusatz von 0,1% Lysozym (Boehringer Mannheim);
Methanol-Ammoniak-Gemisch (0,88%; 70:30, v/v); Merck, (Nr. 6009 und 5432)

In der Tabelle 2 ist der Ablauf der Serumgewinnung und des Extraktionsverfahrens schematisch dargestellt.
Von jeder Plasmaprobe wurde eine Dreifachbestimmung ausgeführt.
Die Inkubationszeit betrug bei +4oC 18-24 Stunden.
Die bindungskapazität des Antiserums für den Angiotensin-II Tracer in Abwesenheit von nicht markiertem Angiotensin-II lag bei 45-65%. Nach der Zugabe von 200 ul Dextran beschichteter Holzkohle Suspension in jedes Röhrchen wurde bei +4oC 2o Minuten bei 5000 g zentrifugiert. Die Bestimmung der Radioaktivität im Überstand erfolgte in einem Szintillationszähler (Packard, Tricarb, Modell 3380) und mit Zusatzszintillatoren (Gammavials, Koch and Light, Birmingham, U.K.).
Die Angabe von Normwerten für Angiotensin-II ist problematisch, da viele Faktoren die Angiotensin-II Konzentration beeinflussen.



Tab.2 Schematischer Ablauf der Serumgewinnung und des Angiotensin-II Extraktionsverfahrens bei der Bestimmung der Angiotensin-II Konzentration

KUPPERS (19) hat bei 25 gesunden männlichen Personen im Alter von 21 bis 35 Jahren im peripheren venösen Plasma eine Angiotensin-II Konzentration von 5,4 ± 2,2 pg/ml (2,6-10,5) gemessen. Die von uns bei einer gesunden weiblichen und sieben männlichen Personen im Alter von 21-30 Jahren im Plasma bestimmte AII Konzentration lag bei 9,3 ± 1,9 pg/ml (3,6-19,6).
Die Personen nahmen eine Normalkost zu sich und hielten seit zwei Stunden Bettruhe ein.

2.5.3. Aldosteronbestimmung.

Bei der Bestimmung der Plasma-Aldosteron Konzentration (PAC) wurde nach der Methode von SCHNURR (36) verfahren.
Mit dem organischen Lösungsmittel Dichlormethan wird das Aldosteron aus dem Plasma extrahiert und danach durch Dünnschichtchromatographie von anderen Steroiden und lipoiden Stoffen gereinigt, sodaß eine Kreuzreaktion des später zugegebenen Antikörpers mit den übrigen Steroiden vermieden wird. Im Anschluß daran wird die Aldosteronkonzentration radioimmunologisch bestimmt, nachdem durch einen mitgeführten internen Standard die bei der Aufarbeitung verlorene Menge erfaßt wird.
Bei der Aldosteronbestimmung kamen die folgenden Reagenzien zur Anwendung:

Pufferlösung, pH 7,0; bestehend aus
500 ml Aqua bidestillata
1,0 g Gelatine (Merck, Nr. 4070)
1,0 g Natriumazid (Merck, Nr. 6688)
9,0 g Natriumchlorid (Merck, Nr. 6404)
5,4 g Natriumdihydrogenphosphat (Merck, Nr. 6346)
15,8 g Di-natriumhydrogenphosphat (Merck, Nr. 6579)
Nach Auflösen bidestilliertes Wasser ad 1000,0

10 ul Aldosteron-Antiserum vom Schaf (sheep 088) gelöst in 75 ml Puffer (1:750 000); National Institute of Health, Bethesda, U.S.A.;

3H-Aldosteron, spezifische Aktivität 91 uCi/mmol; New England Nuclear, Boston, Mass., U.S.A.;
Dextran beschichtete Holzkohle in Pufferlösung:
100 ml enthalten: 0,625 g Kohle (RIA-Grade);
Becton, Dickinson, Nr. 0752-13;
0,0625 g Dextran (RIA-Grade);
Becton, Dickinson, Nr. 0752-05;
Kieselgelplatten, 20 x 20 cm2, 0,25 mm Kieselgel;
Macherey Nagel & Co.;
Extrelut Fertigsäulen (Merck, Nr. 11737);
Dichlormethan (Merck, Nr. 6050);
Methanol (Merck, Nr. 6009);
Isobutylmethylketon (Merck, Nr. 820820);
Aceton (Merck, Nr. 14);
Aquasol; New England Nuclear, Boston, Mass.,U.S.A., Nr. NEF-952;

In der Tabelle 3 wird der Ablauf der Aldosteronbestimmung schematisch dargestellt.
Die Dünnschichtchromatographie erfolgte auf mit Methanol und Dichlormethan vorgewaschenen Kieselgelplatten in zwei Schritten. Zuerst wurde die Platte mit Dichlormethan bis 1 cm unter den oberen Plattenrand chromatographiert, um die verbliebenen Lipoide und unpolaren Steroide abzutrennen. Die eigentliche Trennung des Aldosterons von den übrigen Steroiden geschah dann durch eine Chromatographie mit Isobutylmethylketon.
Die Rf-werte in diesem System betrugen für Aldosteron 0,16, für Cortison 0,56 und für Cortisol 0,48.
Nach Lokalisation der in der Aldosteronzone enthaltenen Radioaktivität mit einem Dünnschichtscanner wurde die Kieselgelschicht an dieser Stelle abgeschabt und für den Radioimmunassay des Aldosteron eluiert.
Die Inkubation bei einer Temperatur von 4oC dauerte für alle Ansätze des Radioimmunassay 18-24 Stunden. Die Zugabe von 0,5 ml Kohle-Dextran-Suspension zur Trennung von freiem und antikörpergebundenem Aldosteron erfolgte danach im Eisbad. Die Radioaktivität des durch Zentrifugation gewonnenen Überstandes wurde mit dem Flüssigkeits-Szintillationszähler gemessen, wobei als Szintil-

lationslösung 10 ml Aquasol (NEN) dienten. Die Berechnung der Aldosteronkonzentration der einzelnen Proben erfolgte mit einem Rechner anhand der Eichkurven und der miteingegebenen Werte für die Recovery des internen Standards.
Die Normalwerte für Aldosteron im venösen Blut, bestimmt von SCHNURR bei 20 gesunden, zufällig ausgesuchten Blutspendern, betrugen im Mittel 94,11 ± 70,18 pg Aldosteron pro ml Plasma (25,5-287,2 pg/ml).
Die von uns bei fünf gesunden Probanden ermittelten Werte schwankten zwischen 164 und 1562 pg/ml (545,9 ± 263,6 pg/ml).

Blutentnahme
[20 ml Blut
Ammoniumheparinat]

↓

Plasmagewinnung
[Zentrifugation: 10 min, 1000 g; Raumtemperatur]

↓

Markierung mit ^{3}H-Aldosteron
[2,5-5 ml Plasma
100 ul ^{3}H-Aldosteron]

↓

Extraktion
[3 x 40 ml Dichlormethan CH_2Cl_2
Extrelut-Säulen]

↓

Eindampfen des CH_2Cl_2

↓

Rückstand aufnehmen
[0,9 ml Methanol-Dichlormethan; 1:2, v/v]

↓

Dünnschichtchromatographie
[Kieselgelplatten
1. Dichlormethan
2. Isobutylmethylketon]

↓

Elution
[Abgeschabtes, Aldosteron enthaltendes Kieselgel
6 ml Aceton
Inkubation: 10 min;
Zentrifugation: 20 min; 1500 g;]

↓

Eindampfen des Überstandes

↓

Rückstand aufnehmen
[1 ml Pufferlösung]

↓

Radioimmunologische Bestimmung von Aldosteron

Tab. 3 Schematischer Ablauf der Serumgewinnung, des Extraktionsverfahrens und der Dünnschichtchromatographie bei der Bestimmung der Plasma-Aldosteron Konzentration

2.5.4. Elektrolyte.

Die Konzentrationen von Natrium und Kalium im Serum wurden mit dem Eppendorf-Flammenphotometer der Fa. Netheler und Hinz, Hamburg, bestimmt. Die Messung erfolgte mit den speziellen Filtern (Na 589 und K 768 nm); die Serumverdünnungen betrugen 1:200 für Natrium und 1:20 für Kalium.
Die Normalwerte im Serum lauten nach RICK (31):
Natrium 135-150 mmol/l
Kalium 3,6-5,2 mmol/l.

2.6. Qualitätskontrollen.

Für die vorliegende Arbeit kamen die im Labor der Medizinischen Klinik A routinemäßig benutzten Methoden zur Bestimmung der Reninaktivität, der Angiotensin-II und der Aldosteron Konzentration zur Anwendung.
Die für die Präzision, Richtigkeit, Reproduzierbarkeit, Empfindlichkeit, Spezifität und Normalwerte (bei eigenen Patienten) erforderlichen Untersuchungen mit diesen Methoden wurden sowohl für die Renin-, Angiotensin-II- (KÜPPERS, 19) und Aldosteronbestimmung (SCHNURR, 36) an anderer Stelle veröffentlicht. ...

2.7. Rechenmethoden.

Die rechnerische Auswertung der ermittelten Daten wurde mit der Rechenanlage TR 445 im Rechenzentrum der Universität Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. J. Knop) durchgeführt. Dabei wurde insbesondere das SPSS-Programm (Statistical Program for the Social Science, 7. Version) benutzt.
Zur Prüfung der Normalverteilung der ermittelten Daten wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test angewendet. Signifikante Abweichungen von der Normalverteilung ergaben sich nur bei den Ergebnissen der Patienten. Davon betroffen waren alle Werte der relativen stündlichen Veränderungen der Plasma-Renin Aktivität sowie die Verteilung der Reninwerte nach der ersten Stunde.
Die weitere Auswertung erfolgte bei den normalverteilten Daten mit Hilfe des t-Differenzentestes für paarige Zufallstichpro-

ben, bei den nicht-normalverteilten Ergebnissen mit dem Wilcoxon-Differenzentest für paarige Zufallstichproben und dem Vorzeichentest.
Der doppelte t-Test für unverbundene Zufallstichproben kam bei dem Vergleich der normalverteilten Ergebnisse beider Versuchsgruppen zur Anwendung; der Mann-Whitney-U-Test wurde bei den nicht-normalverteilten Resultaten benutzt.
Die Feststellung statistisch signifikanter Beziehungen zwischen den einzelnen Parametern geschah mit Hilfe der Pearson-Korrelationskoeffizienten.
Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) wurde wie folgt berechnet: MAP = RR diast. + 0,43 x (RR syst.- RR diast.).

3. Ergebnisse.

Bei der Darstellung der Ergebnisse soll zunächst auf die Normalpersonen eingegangen werden.
Daran anschließend werden die bei den Patienten mit terminaler chronischer Niereninsuffizienz ermittelten Resultate beschrieben, wobei gleichzeitig das unterschiedliche Verhalten der untersuchten Parameter auf die Angiotensin-II Infusion in beiden Gruppen aufgezeigt werden soll.

3.1. Normalpersonen.

Eine Zusammenstellung der erhaltenen Meßwerte der gesunden Probanden findet sich in der Tabelle 4.
Bei der Normalperson 5 mußte der Versuch nach der ersten Stunde wegen paravenöser Infusion abgebrochen werden.
Der Aldosteronausgangswert der Normalperson 1, sowie alle Aldosteron Konzentrationen der Probanden 3 und 4 konnten aus technischen Gründen nicht bestimmt werden.

3.1.1. Plasma-Renin Aktivität.

Die Ruhewerte der Plasma-Renin Aktivität lagen bei einer nichtnatriumbilanzierten Diät zwischen 0,33 und 4,15 ng/ml/h (Tab.4). Innerhalb der ersten Stunde fiel das Renin von 1,96 ± 0,43 auf 1,55 ± 0,33 ng/ml/h ab, erreichte nach der zweiten Stunde mit 1,22 ± 0,34 ng/ml/h seinen niedrigsten Wert und betrug am Ende des Versuches 1,35 ± 0,45 ng/ml/h (Tab.7). In der Abbildung 1 ist das Verhalten der Plasma-Renin Aktivität graphisch dargestellt. Die folgende Übersicht stellt die Signifikanzen zwischen den mittleren Renin Aktivitäten zu Beginn (PRA_0), nach der ersten (PRA_1), nach der zweiten (PRA_2) und nach der dritten (PRA_3) Stunde dar:

PRA_0	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$
PRA_1		$p<0,05$	ns**
PRA_2			ns
	PRA_1	PRA_2	PRA_3

**ns=nicht signifikant

Eine statistisch signifikante Abhängigkeit bestand zwischen den relativen stündlichen Veränderungen der Renin Aktivität ($p<0,05$).
Ein kontinuierlicher Abfall des Renin über die gesamten drei Stunden fand sich nur bei den Personen 6 und 8; bei drei Probanden kam es hingegen zu einem Anstieg der Plasma-Renin Aktivität während der letzten sechzig Minuten (1,2,4). Einen initialen Anstieg des Renin, gefolgt von einem nur geringen Rückgang während der restlichen zweistündigen Infusionszeit, war bei den Normalpersonen 3 und 7 aufgetreten (Tab.4).

3.4.2. Angiotensin.

Der Mittelwert der Angiotensin-II Konzentration betrug zu Beginn der Untersuchungen bei den Normalpersonen 9,3 ± 1,9 pg/ml und stieg bis zur dritten Stunde auf 57,0 ± 13,6 pg/ml deutlich an ($p<0,01$); (Abb.3, Tab.7).
Nach Beendigung der Infusion schwankten die Angiotensin-II Werte von 15,8 bis 103 pg/ml bei den einzelnen Probanden. Die größte Zunahme des Angiotensin war bei Normalperson 3 zu beobachten, bei der das Angiotensin von 4,8 um das Fünfzehnfache auf 74,9 pg/ml anstieg (Tab.4).
Eine Abhängigkeit der Angiotensin-II Konzentration der dritten Stunde von der Höhe der zugeführten Angiotensin Menge konnte jedoch nicht gefunden werden.

3.4.3. Aldosteron.

Die Ausgangswerte der Plasma-Aldosteron Konzentration streuten bei fünf Probanden von 164 bis 1562 pg/ml (Tab.4). Da aus technischen Gründen bei zwei Normalpersonen keine Aldosteronwerte bestimmt werden konnten, waren statistisch gesicherte Aussagen über den Verlauf des Aldosteron während des Versuches nur eingeschränkt möglich.
So ließ sich für den Anstieg des Aldosteron nach der ersten Stunde, der bei fünf Normalpersonen eintrat und sich auch in einer Erhöhung des Mittelwertes von 545,9 ± 236,6 auf

818,9 ± 287,4 pg/ml niederschlug, keine Signifikanz finden.
In der weiteren Entwicklung des Plasma-Aldosteron war für die Gesamtzahl der gesunden Probanden keine einheitliche Linie mehr erkennbar (Tab.4,Abb.4).
Der Abfall der Aldosteron Konzentration von 818,9 ± 287,4 auf 635,6 ± 221,4 nach der zweiten und weiter auf 495,2 ± 261,9 pg/ml nach der dritten Stunde konnte statistisch nicht belegt werden (Tab.7).

3.1.4. Elektrolyte.

Bei den Elektrolyten zeigte lediglich das Natrium einen signifikanten Abfall von 143,1 ± 0,8 auf 138,9 ± 1,7 mmol/l ($p<0,05$). Das Serumkalium lag anfangs bei 4,3 ± 0,1 und nach der dritten Stunde bei 4,2 ± 0,03 mmol/l (Tab.4 und 7).

3.1.5. Blutdruck.

Die Werte des mittleren arteriellen Blutdruckes betrugen vor Beginn der Infusion im Mittel 91,9 ± 2,2 mm Hg und auch im Verlauf der Untersuchung traten hiervon keine wesentlichen Abweichungen auf (Tab.7).

3.1.6. Beziehungen von infundierter Angiotensin-Menge, Renin, Angiotensin-II, Aldosteron und Kalium.

Vor der Angiotensin-Gabe wurden keine Korrelationen zwischen Renin, Angiotensin-II und Aldosteron festgestellt.
Nach der ersten Stunde bestand eine negative Beziehung zwischen der Plasma-Renin Aktivität und der Menge des infundierten Angiotensin ($p<0,05$); (Abb.6).
Am Schluß des Versuches zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der Plasma-Renin Aktivität und dem Plasma-Angiotensin ($p<0,05$); (Abb.7).
Dagegen ließen sich zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung statistisch signifikante Beziehungen zwischen Angiotensin-II, Aldosteron und dem Serumkalium darstellen.

3.2. Patienten.

Unter den fünfzehn chronischen Hämodialysepatienten befand sich ein Patient (Pat.8), bei dem eine beidseitige Nephrektomie durchgeführt worden war.
Bei allen Patienten waren Reninaktivität, Angiotensin-II und Aldosteronkonzentrationen meßbar. Die ermittelten Daten sind in den Tabellen 5 und 6 zusammengefaßt.
Aus technischen Gründen konnte bei dem Patienten 8 der Angiotensin-II Wert nach der dritten Stunde nicht bestimmt werden.

3.2.1. Plasma-Renin Aktivität.

Als Mittelwert für die Reninausgangsaktivitäten wurde für die Patienten 5,64 ± 2,63 ng/ml/h ermittelt (Tab.7). Der niedrigste Einzelwert lag bei 0,16 ng/ml/h (Pat.5), der höchste bei 44,2 ng/ml/h (Pat.7). Den zweitniedrigsten Ruhewert besaß der nephrektomierte Patient (Pat.8) mit 0,2 ng/ml/h (Abb.2, Tab.5). Im Gegensatz zu den Normalpersonen ließ sich während der AII-Infusion kein signifikanter Abfall der Plasma-Renin Aktivität nachweisen. Nur bei drei Patienten kam es infolge der Angiotensin-II-Infusion zu einem stetigen Absinken des Renin während des gesamten Versuches (Pat.4,8,10). In diese Gruppe gehörte auch der nephrektomierte Patient, dessen PRA nach der zweiten und dritten Stunde 0,06 ng/ml/h betrug, und der damit die kleinsten bei den Patienten gemessenen Reninwerte aufzuweisen hatte. Bei den Patienten 1 und 6 setzte der Abfall der Plasma-Renin Aktivität nach der ersten (Pat.1) bzw. nach der zweiten Stunde (Pat.6) ein, wobei die Reninkonzentrationen bis zu diesem Zeitpunkt jeweils konstant geblieben waren. Vier weitere Patienten reagierten auf die Hypertensin^{R}-Infusion zunächst mit einem Aktivitätsabfall des Renin, gefolgt von einem Wiederanstieg während der restlichen zwei Stunden, ohne dabei die Ausgangswerte wieder zu erreichen (Pat.11,13,14,15). Bei den Patienten 2 und 9 kam es nach einer initialen Abnahme des Renin bis zur ersten Stunde zu einem erneuten Anstieg, der nach der zweiten (Pat.2) und nach der dritten Stunde (Pat.9) sein Maximum besaß. Mit einem sofortigen Anstieg der PRA beantworteten die Patienten

3,5,7 und 12 die Angiotensin-II Gabe. Dabei konnte sich bei drei dieser Patienten das Renin bis zur dritten Stunde über dem Ruhewert halten (Pat.3,5,12); nur bei Patient 7 sank es bis zum Versuchsende wieder unter den Ausgangswert. Die alleinige betrachtung der Anfangs- und Endwerte des Renin ohne Berücksichtigung der zwischenzeitlichen Schwankungen läßt erkennen, daß bei zehn Patienten die Reninaktivität nach der dritten Stun niedriger lag als zu Beginn des Versuches; vier Patienten dageg einen höheren Endwert aufwiesen. Bei dem Patienten 2 wurde zu b den Zeitpunkten eine gleichgroße Reninaktivität bestimmt.
Aus der Tabelle 7 wird ersichtlich, daß die Mittelwerte der PRA einen kontinuierlichen leichten Rückgang während der Untersuchu zeigten. So fiel die PRA von 5,64 ± 2,62 ng/ml/h auf 5,52 ± 2,9 ng/ml/h nach der ersten Stunde, lag nach der zweiten Stunde bei 4,82 ± 2,15 ng/ml/h und betrug am Schluß der Untersuchung 4,43 1,88 ng/ml/h .Dieser Aktivitätsverlust des Renin konnte jedoch nicht statistisch gesichert werden. In dem Fehlen von Signifikanzen für die gemessenen Differenzen der Plasma-Renin Aktivität findet die vorher beschriebene unterschiedliche Reaktion des Renin auf die Angiotensin-II Gabe innerhalb des Patien tenkollektivs ihren Ausdruck. Die beobachteten positiven Korrelationen zwischen den relativen Veränderungen der Reninaktivitä von Stunde zu Stunde entsprechen den bei den Normalpersonen gewonnenen Ergebnissen ($p<0,05$).

3.2.2. Angiotensin.

Bei den Patienten war eine Erhöhung der Angiotensin-II Konzentration von 10,1 ± 2,5 pg/ml vor der Infusion auf 53,8 ± 15,1 pg/ml nach der dritten Stunde zu beobachten ($p<0,05$); (Tab.7, Abb.3). Im Vergleich mit den Normalpersonen, bei denen die entsprechenden Werte 9,3 ± 1,8 und 57,0 ± 13,6 pg/ml betrugen, ergaben sich keine deutlichen Unterschiede (Tab.7, Abb.1).
Allerdings wiesen die Angiotensin Werte der einzelnen Patienten, vor allem nach der dritten Stunde, eine größere Streubreite auf als die Normalpersonen. So blieben die Angiotensin Konzentrationen der dritten Stunde von vier Patienten (Pat.5,6,9,

unterhalb des niedrigsten Angiotensin Wertes bei den gesunden Probanden, für den 15,8 pg/ml gemessen wurden. Gleichzeitig lag das Maximum der Angiotensin-II Konzentration der dritten Stunde bei den Patienten mit 200 pg/ml (Pat.4) fast doppelt so hoch wie bei den Normalpersonen mit 103 pg/ml (NP.8). Auch das Ausmaß des Angiotensin-Anstieges nach der Infusion war von Patient zu Patient recht unterschiedlich. Bei Patient 4 wurde eine Zunahme von 197 pg/ml bestimmt, während bei Patient 10 die Differenz der Angiotensin-II Konzentrationen nur 0,4 pg/ml betrug. Eine positive Korrelation zwischen dem Angiotensin der dritten Stunde und der zugeführten Angiotensin-Menge konnte, wie schon bei den Normalpersonen, nicht aufgezeigt werden.

3.2.3. Aldosteron.

Die Ruhewerte der Plasma-Aldosteron Konzentration wiesen auch bei den Patienten eine breite Streuung auf. Die niedrigste Konzentration wurde zu Beginn der Untersuchung bei dem nephrektomierten Patienten (Pat.8) mit 107 pg/ml gemessen; die höchste mit 9331 pg/ml bei dem Patienten 11 (Tab.5 und 6). Bei dreizehn Patienten war ein Anstieg des Aldosteron bis zur ersten Stunde zu beobachten, der zu einer Erhöhung der mittleren Aldosteronkonzentrationen von 1306,3 ± 616,4 pg/ml auf 1579,5 ± 455,6 pg/ml führte (Tab.7). Die Aldosteronkonzentration hatte bei neun der dreizehn Patienten damit bereits ihr Maximum erreicht und fiel während der verbleibenden Zeit wieder ab. Dieser Abfall setzte sich allerdings nur bei sieben Patienten kontinuierlich bis zur dritten Stunde fort, da die Patienten 5 und 15 am Ende des Versuches noch einmal einen leichten Anstieg des Aldosteron aufzuweisen hatten (Tab.5 und 6).
Nach der zweiten Stunde erreichten die Patienten 9 und 10 ihre höchsten Aldosteron Konzentrationen, die bis zur dritten Stunde wieder leicht abnahmen. Das Maximum der Aldosteron Konzentration lag bei den Patienten 7 und 13 bei den Werten der dritten Stunde. Dabei war bei Patient 7 ein kontinuierlicher Anstieg zu verzeichnen, während bei Patient 13 nach der zweiten Stunde zunächst ein Abfall des Aldosteron unter den Ausgangswert zu beobachten war (Tab.5 und 6).

zu einem sofortigen Absinken der Aldosteron Konzentration inner
halb der ersten sechzig Minuten kam es sowohl bei dem nephrekto
mierten Patienten (Pat.8) als auch bei dem Patienten 11, der de
höchsten Ausgangswert besessen hatte. Bei dem nephrektomierten
Patienten fanden sich auch im weiteren Verlauf nur geringfügige
Anderungen der Aldosteron Konzentration im Plasma. Dem initiale
Abfall des Aldosteron folgte bei Patient 14 ein deutlicher Wie-
deranstieg während der restlichen zwei Stunden von 5536 pg/ml
auf 10722 pg/ml, dem höchsten Wert aller Patienten (Tab.6).
Am Ende der Infusionszeit lag das Aldosteron bei 11 Patienten
noch über dem Ausgangswert und nur bei den Patienten 1,3,6 und
war es unter den Ruhewert abgesunken. Eine graphische Darstellu
der Veränderungen der mittleren Aldosteronkonzentrationen wird
in der Abbildung 5 wiedergegeben.
Der Rückgang der mittleren Aldosteron Konzentration von 1579,5
455,6 pg/ml nach der ersten auf 1246,0 ± 433,8 pg/ml nach der
zweiten Stunde sowie der anschließende erneute Anstieg auf
1564,5 ± 722,2 pg/ml bis zur dritten Stunde waren statistisch
nicht zu belegen.
Die Gründe dürften weniger in der Vielfalt der Reaktionen der
einzelnen Patienten auf die Angiotensin-II-Infusion zu suchen
sein (Initialer Anstieg des Aldosteron bei 13 der 15 Patienten
vielmehr sind dafür die ausgeprägten, zu der Mehrzahl der Pa-
tienten konträr ablaufenden Veränderungen des Aldosteron bei
Patient 11 verantwortlich zu machen. Dabei tragen die exzessiv
hohen Werte dieses Patienten erheblich dazu bei, die Mittelwer
te der Gesamtheit aller Patienten anzuheben und entsprechend d
Varianz der Mittelwerte zu vergrößern.

3.2.4. Elektrolyte.

Das Serumnatrium der Patienten ließ nur einen geringen, nicht
signifikanten Abfall von im Mittel 140,9 ± 2,1 mmol/l bei Un-
tersuchungsbeginn auf 138,5 ± 0,96 mmol/l nach der dritten
Stunde erkennen (Tab.7). Die größte Differenz hatte dabei
der Patient 14 mit 26 mmol/l aufzuweisen, bei dem das Natrium
von 168 mmol/l auf 140 mmol/l gesunken war (Tab.6).
Auch der Serumkaliumspiegel zeigte bei den Patienten nur einen

geringen Abfall im Verlauf der Untersuchung.
Allerdings lag das Serumkalium bei den Patienten mit mittleren Konzentrationen von 5,06 ± 0,18 mmol/l zu Beginn und 5,03 ± 0,17 mmol/l nach der dritten Stunde signifikant höher als bei der Gruppe der Normalpersonen, deren entsprechende Werte 4,3 ± 0,1 und 4,2 ± 0,03 mmol/l betrugen (p<0,01); (Tab.7).
Bei sieben Patienten blieben die Schwankungen des Kaliumspiegels innerhalb des Normalbereiches, während bei den übrigen acht Patienten im Verlauf der Untersuchng pathologisch erhöhte Kaliumkonzentrationen auftraten. Der Patient 14 erreichte mit 6,5 und 6,4 mmol/l die höchsten Serumkaliumwerte (Tab.6).

3.2.5. Blutdruck.

Der mittlere arterielle Blutdruck der Patienten lag anfangs bei 104 mm Hg, stieg direkt nach Anlegen der Angiotensin-II-Infusion deutlich auf 109 mm Hg an (p<0,001) und hielt sich die restliche Zeit mit nur geringen Abweichungen (± 1,5 mm Hg) auf diesem Niveau (Tab.7).
Der systolische Blutdruck der Patienten war gegenüber den Normalpersonen bei einer mittleren Differenz von 20 mm Hg signifikant erhöht (p<0,01); der diastolische Blutdruck ließ keinen Unterschied zwischen den beiden Kollektiven erkennen. Eine positive Korrelation konnte zwischen dem diastolischen Blutdruck und der Höhe der Restausscheidung der Hämodialysepatienten gefunden werden (p<0,05).

3.2.6. Beziehungen von Renin, Angiotensin-II, Aldosteron und Kalium.

In der Patientengruppe ließen sich im Gegensatz zu den Normalpersonen bereits vor Beginn der Angiotensin-II-Infusion zwischen einigen der untersuchten Parametern statistisch signifikante Beziehungen aufzeigen.
So konnten zu diesem Zeitpunkt positive Korrelationen zwischen dem Angiotensin und der Plasma-Renin Aktivität (p<0,01), sowie zwischen dem Serumkalium und der Aldosteronkonzentration (p<0,05) ermittelt werden.

Im Verlauf der Untersuchung zeigte sich dann ein Fortbestand dieser Korrelationen zwischen der Angiotensin-II-Ausgangskonzentration und den nachfolgenden Plasma-Renin Aktivitäten einerseits ($p<0,01$ für die 1.,2. und 3. Stunde; Abb.8) und zwischen dem Ausgangswert des Serumkalium und den Veränderungen des Aldosteron andererseits ($p<0,05$ für die 1.,2. und 3. Stunde). Eine negative Beziehung zwischen der Plasma-Renin Konzentration und dem Angiotensin-II nach der dritten Stunde, wie sie bei den Normalpersonen zu beobachten war, konnte für die Patienten nicht gefunden werden.
Weiterhin war kein statistisch gesicherter Zusammenhang des Angiotensin-II mit der Plasma-Renin Aktivität oder mit der Plasma-Aldosteron Konzentration herzustellen.

4. Diskussion.

Die im Verlauf einer Angiotensin-II-Infusion in niedriger Dosis auftretenden Veränderungen der Plasma-Renin Aktivität, der Plasma-Aldosteron Konzentration sowie des Kalium und Natrium im Serum wurden bei acht gesunden Personen und bei fünfzehn Patienten mit terminaler chronischer Niereninsuffizienz aus dem Hämodialyseprogramm untersucht.
Anhand der vorliegenden Ergebnisse lassen sich die folgenden Thesen aufstellen:

1. Bei den gesunden Personen reagiert das Plasma-Renin auf eine Erhöhung der Angiotensin-II Konzentration durch exogene Zufuhr mit einem Aktivitätsabfall.
   Dagegen läßt sich bei den Patienten mit terminaler chronischer Niereninsuffizienz ein gleichartiges Verhalten der Plasma-Renin Aktivität nicht beobachten.

2. Bei den Patienten mit terminaler chronischer Niereninsuffizienz besteht eine Korrelation zwischen dem Serumkalium und der Aldosteron Konzentration.
   Die Angiotensin-II Konzentration spielt anscheinend bei der Regulation des Aldosteron im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz keine bedeutende Rolle.

Es ist bisher noch nicht endgültig geklärt, welche Faktoren im einzelnen die Regulation der Reninsekretion beim Gesunden beeinflussen können. Dagegen kann als einigermaßen gesichert gelten, daß es vor allem Stimuli wie Hypovolämie, Hyponatriämie und Hypotonie sind, die eine Reninfreisetzung auslösen.
Im bestreben um eine genauere Beschreibung der intrarenalen Angriffspunkte dieser Stimuli sowie der an der Reizbeantwortung beteiligten, differenzierten Reaktionsmechanismen wurden verschiedene Theorien über die Regulation der Reninsekretion aufgestellt. So existieren mehrere Theorien (Barorezeptoren-Theorie nach TOBIAN, 38,39,40; Chemorezeptoren-Theorie nach VANDER, 41; Volumenrezeptoren-Theorie, 50; Zweiwegehahn-Theorie nach WERNING und BRITTON, 49,05) über die möglichen Angriffspunkte der bei der

intrarenalen Regulation des Wasser- und Salzhaushaltes mitwirke den Faktoren, die aber alle keine umfassende Erklärung darstellen, sondern in der Regel nur für einen Teil der komplexen Regulationsabläufe Anwendung finden.

Auch die Diskussion über die Vorgänge, die bei chronischer Niereninsuffizienz einen Einfluß auf die Plasma-Renin Aktivität haben könnten und mehr noch über ihr Zusammenwirken bei den Regulationsabläufen, ist derzeit nicht abgeschlossen.
Die bis jetzt vorliegenden Untersuchungsergebnisse verschiedener Autoren, auf die nachfolgend näher eingegangen werden soll, deuten darauf hin, daß sowohl die verminderte Durchblutung, die veränderte Natriumrückresorption sowie die Beta-Rezeptorenstimulation die Reninausschüttung bei der chronischen Niereninsuffizienz beeinflussen können.

Der fehlende Abfall der Plasma-Renin Aktivität nach Angiotensin-II-Infusion bei den niereninsuffizienten Patienten weist auf eine Störung im Rückkopplungsmechanismus des Renin-Angiotensin-Systems hin. Da nach übereinstimmender Meinung Angiotensin-II die Reninsekretion der Niere mitsteuert, muß die Ursache dieser fehlenden Rückkopplung in der Niere gesucht werden.

In einer weiteren, an der hiesigen Klinik durchgeführten Untersuchung konnte von CHANDA (06) ein Anstieg sowohl der Plasma-Renin-Aktivität als auch der Angiotensin-II Konzentration bei Patienten mit terminaler chronischer Niereninsuffizienz unter der Dialysebehandlung festgestellt werden.
Die Angriffspunkte für die Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems lagen jedoch bei beiden Arbeiten an verschiedenen Stellen. Während bei CHANDA die Stimulation über einen Natrium- und Volumenentzug durch die Hämodialyse erfolgte, versuchten wir durch exogene Angiotensin-II Zufuhr die beim Nierengesunden zwischen Angiotensin-II und Renin bestehende negative Rückkopplung auch bei Patienten mit terminaler chronischer Niereninsuffizienz nachzuweisen. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen nicht vorbehaltlos miteinander vergleichbar.

Nach Stimulation mit Furosemid (Lasix^{R}) fand BANZHAF (01) einen deutlicheren Sekretionsanstieg der Plasma-Renin Aktivität bei transplantierten Patienten mit belassenen Nieren als bei den Nephrektomierten. Dieser Befund erscheint umso bemerkenswerter, da von den belassenen eigenen, insuffizienten Nieren mit höchster Wahrscheinlichkeit kein Urin mehr produziert wird.
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Prädialysestadium) führte eine Furosemid-Gabe ebenfalls zu einer gleichzeitigen Erhöhung der Plasma-Renin Aktivität und der Angiotensin-II Konzentration (KLEIN, 16).

Die bei den gesunden Probanden mit niedrigeren Angiotensin-II-Mengen erreichte deutliche Abnahme der Plasma-Renin Aktivität und der geringe, aber signifikante Blutdruckanstieg sofort nach Infusionsbeginn bei den Patienten schließen eine mögliche, primäre Angiotensin-II Unterdosierung aus.

Die Regulation von Wasser und Natrium in der insuffizienten Niere ist gestört. Nach BRICKER (02,04) übernehmen im Verlauf der chronischen Niereninsuffizienz die intakt gebliebenen Nephren die Funktion der zugrunde gegangenen Funktionseinheiten. Daraus resultiert eine osmotische Überbelastung des Einzelnephrons mit der Unfähigkeit der adäquaten Behandlung des Filtrates, die zum einen durch die infolge der Glomerularvergrößerung eintretende Überperfusion und zum anderen bei Azotämie auch durch die erhöhte Konzentration an osmotisch aktiven Schlackenstoffen im Glomerulusfiltrat erklärt wird. Diese hohe Diureseleistung der noch funktionsfähigen Nephren führt zur Konzentrationsschwäche und damit zur Isosthenurie. Die unter der Bezeichnung "third factor" (BRICKER, 03) zusammengefaßten Wirkungsmechanismen, welche zusätzlich zur Größe des Glomerulusfiltrates und zur Aktivität der Mineralkortikoide auch in der normalen Niere zu verminderter Natriumresorption im proximalen Tubulus Anlaß geben, können die bereits durch die gesteigerte osmotische Diurese bedingte quantitative Veränderung der Natriumkonzentration im Harn verstärken.

Die bisher mit dem Ziel durchgeführten Untersuchungen, den Ein-

fluß der Natriumkonzentration im Serum auf die Reninfreisetzung zu bestimmen, erbrachten widersprüchliche Resultate.
KÖRNERUP (17) fand einen deutlich geringeren Rückgang der Plasm Renin Konzentration nach Natriumbelastung bei chronischer Niere insuffizienz und Hypertonie im Vergleich mit Normalpersonen.
Auf eine mangelnde Reaktionsfähigkeit des Renin-Angiotensin-Systems bei Veränderungen der Natriumzufuhr, verbunden mit unan gemessen hohen Werten von Angiotensin und Renin in Bezug auf de vorhandenen Natriumüberschuß, wurde von SCHALEKAMP (33) und KÖ NERUP (17) hingewiesen.
Dagegen hält KAHN et al. (15), der eine negative Korrelation zw schen der Plasma-Renin Aktivität und der Natriumausscheidung im Urin aufzeigen konnte, die Reaktion der PRA auf Unterschiede in der täglichen Natriumzufuhr auch noch im Stadium der chronische Niereninsuffizienz für angemessen.

Aber nicht nur die gesteigerte Diureseleistung mit veränderten Natriumkonzentrationen im Harn der "hypertrophierten" Nephren, sondern auch die Minderdurchblutung der bereits zugrunde gegan- genen Glomerula kann zu erhöhter Reninsekretion Anlaß geben.

So konnte KOTCHEN et al. (18) die Existenz von normalen granula haltigen iuxtaglomerulären Zellen selbst in extrem sklerosierte Nieren aufzeigen.
NAHN et al. (22) gelang der Nachweis einer Reninbildung in sol chen Zellen, sodaß sich eine Minderperfusion der Nephren infolg Sklerosierung der Glomerula via Barorezeptoren in dem Bereich d iuxtaglomerulären Apparates fördernd auf die Reninproduktion au wirken kann. Allerdings dürfte es schwierig sein, Vorstellungen über ein weitgehend normales Zusammenspiel der Perfusion und de Barorezeptorenreaktion bei sklerosierten, minderperfundierten Nephren zu realisieren.
Damit könnten beide theoretisch vermuteten Mechanismen der Reni freisetzung auch in der Niereninsuffizienz wirksam sein und die Reninsekretion steigern.
Es wird angenommen, daß die beschriebenen Stimuli bei der gesun den Niere über das nachfolgend gebildete Angiotensin-II zu einer Konstriktion der Vasa afferentia führen. Die hierdurch bedingte

Konstriktionszunahme dieser Gefäße und die Abnahme des Glomerulusfiltrates heben den Reiz für eine Reninfreisetzung wieder auf.
Wahrscheinlich ist auch die Möglichkeit der direkten Einwirkung des Angiotensin-II auf den iuxtaglomerulären Apparat gegeben. Weiterhin wäre eine intrarenale Bildung von Angiotensin-II in Betracht zu ziehen. So konnte von SCHNURR (37) bei seitengetrennter bestimmung der Plasma-Renin Aktivität und der Angiotensin-II Konzentration im Nierenvenenblut bei einseitiger Nierenarterienstenose eine enge Korrelation zwischen diesen beiden Parametern gefunden werden.
Die Gründe für den fehlenden Abfall der Plasma-Renin Aktivität nach Angiotensin-II Infusion bei chronischer Niereninsuffizienz wären dann in einem unzureichenden Ansprechen der Rezeptoren der Vasa afferentia und im iuxtaglomerulären Apparat auf Angiotensin-II zu suchen. Der beobachtete Blutdruckanstieg in der Peripherie könnte dabei die erhöhte Diurese der intakten Nephren noch steigern.

Einen weiteren Faktor in der Regulation der Reninsekretion stellt die renale Innervation via Beta-Rezeptoren der sympathischen Nervenendigungen im Bereich der iuxtaglomerulären Zellen dar.
Darauf weisen die Befunde hin, nach denen der iuxtaglomeruläre Apparat adrenergische Nervenfasern enthält (NILSSON, 23; WAGERMARK, 45) und durch direkte Reizung der renalen Nerven die Reninfreisetzung stimuliert werden kann (VANDER, 42).
Auch die durch Orthostase ausgelöste Steigerung der Reninsekretion kommt teilweise über sympathische Einflüsse zustande (GORDON, 10).
Eine vermehrte Plasma-Renin Aktivität wurde von GORDON nach Stimulation des Sympathikus durch Kälte und nach Infusion von Adrenalin und Noradrenalin beobachtet.
Ebenfalls bei Normalpersonen konnte nach Gaben von Alpha-Rezeptoren-blockern (Phentolamin) und Beta-Rezeptoren-Blockern (Propanolol) der Reninanstieg nach aktiver Orthostase oder Verabreichung von Diazoxid, Ethacrynsäure und Theophyllin deutlich vermindert werden (WINER, 51).
Dabei ist noch unklar, auf welchem Wege die neuralen Impulse die Reninfreisetzung steigern. Neben der Möglichkeit über eine indi-

rekte Stimulation durch die Baro-, Chemo- oder Volumenrezeptoren wäre auch ein direkter Effekt auf den iuxtaglomerulären Apparat zu erwägen.
Allerdings ist es fraglich, ob die "hypertrophierten" Einzelneph und ihr iuxtaglomerulärer Apparat in ihrer Funktion noch durch Beta-Stimulation beeinflußt werden.
Bei den von uns durchgeführten Untersuchungen wurden keine Veränderungen an der Medikation vorgenommen, sodaß bei den Patiente durch die Einnahme von Propanolol oder Prindolol (n=13) bereits vor der Angiotensin-II Infusion eine Beta-Rezeptoren-Blockade bestand. Deshalb sind Aussagen über den Einfluß der renalen sympathischen Innervation auf die Reninsekretion anhand unseres Kollektives von chronisch niereninsuffizienten Patienten nur sehr eingeschränkt möglich.
Erwähnenswert bleibt allerdings, daß bei den Patienten trotz einer vorbestehenden, medikamentösen Beta-Rezeptoren-Blockade die Ausgangsaktivitäten des Renin normal bis erhöht waren.
Der bei den gesunden Versuchspersonen beobachtete Abfall der Plasma-Renin Aktivität wurde bei den Patienten durch die Beta-Rezeptoren-Blockade sicher nicht verhindert.

Auch bei dem einzigsten nephrektomierten Patienten unseres Kollektives war zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung die Plasma-Renin Aktivität nachweisbar.
Das Vorkommen von Renin im Blut von nephrektomierten Personen wurde bereits in früheren Arbeiten beschrieben (HANNON et al., VERNIORY et al., 43; SCHMIDT et al., 35).
Als mögliche extrarenale Bildungsorte wurden dabei der Uterus, die Speicheldrüsen, die Nebennieren und die Arterienwände genannt.
VERNIORY et al. (43) fanden allerdings keine Abhängigkeit der Plasma-Renin Aktivität weder vom Geschlecht noch von der seit der Nephrektomie verstrichenen Zeit, sodaß ein Fortbestand der Plasma-Renin Aktivität beim nierenlosen Menschen nicht mit einer Restaktivität nephrogenen Renin erklärt werden kann.
Auch eine Zufuhr durch Bluttransfusionen ist aufgrund des raschen Abbaues des Renin wenig wahrscheinlich (HANNON et al., 12)

Der im Verlauf des Versuches gemessene Abfall der Plasma-Renin Aktivität von 0,2 ng/ml/h zu Beginn auf Werte von 0,06 ng/ml/h während der Angiotensin-II Infusion kann als ein Beweis für die Richtigkeit und die Empfindlichkeit der von uns angewendeten Bestimmungsmethode nach HABER et al. gewertet werden. Es kann jedoch keine Aussage über einen etwaigen Rückkopplungsmechanismus gemacht werden.
Die Angiotensin-I Menge, die vom Nullwert der Eichkurve unterschieden werden kann, liegt bei dieser Renin Aktivitätsbestimmung bei 0,04 ng Angiotensin-I pro ml (KÜPPERS, 19).
Der beobachtete Aktivitätsabfall des Renin auf diese niedrigen Werte bei gleichzeitig gegebener Angiotensin-II Infusion läßt erkennen, daß es bei der Messung der Plasma-Renin Aktivität nach HABER et al nicht zu einer Kreuzreaktion mit Bruchstücken des Angiotensin-II kommt.

Umstritten ist bisher auch die Frage nach den Veränderungen, denen die peripheren Gefäße im Hinblick auf ihre Ansprechbarkeit auf das zirkulierende Angiotensin-II im Stadium einer terminalen chronischen Niereninsuffizienz unterliegen.
Bei unseren Untersuchungen konnten wir einen geringen, signifikanten Anstieg des arteriellen Blutdruckes sofort nach Beginn der Angiotensin-II Infusion bei den niereninsuffizienten Patienten feststellen. Diese Beobachtung spricht für ein erhaltenes, adäquates Reaktionsvermögen der peripheren Rezeptoren und der Gefäßmuskulatur auch auf niedrige Mengen exogen zugeführten Angiotensin-II. Weiterhin kann dieser arterielle Blutdruckanstieg als ein Zeichen dafür angesehen werden, daß ein Abfall der Plasma-Renin Aktivität beziehungsweise ein Anstieg der Aldosteron Konzentration sicher nicht aufgrund einer primär unzureichend dosierten Hypertensin^{R}-Ciba Infusion ausgeblieben sind.

SCHALEKAMP (34) fand eine verminderte Reaktion des Blutdruckes auf zugeführtes Angiotensin bei nephrektomierten Patienten, bei denen kein Renin im Plasma nachweisbar war. Gleichzeitig führte er den Fortbestand einer Hypertonie bei nicht-nephrektomierten Patienten trotz des Flüssigkeitsverlustes auf eine Störung der Reninfreisetzung zurück, wobei der Sensibilitätsverlust gegenüber

Angiotensin, bedingt durch den Natriumentzug der Dialyse, wahrscheinlich von dem Effekt des hohen Reninspiegels überlagert wird.
CHASWELL (07) vertritt die Ansicht, daß fortdauernde Hämodialys über eine Natriumverminderung oder einen Volumenmangel die Wirkung des überschüssig zirkulierenden Angiotensin auf den Blutdruck aufheben kann.
Hierbei wäre auch an einen Tachyphylaxie-Effekt zu denken.

Es ist bekannt, daß die Regulation der Aldosteronsekretion von folgenden Faktoren beeinflußt wird: Renin-Angiotensin-System, ACTH und den Serumkonzentrationen von Kalium und Natrium. Während ACTH, Kalium und Natrium die Nebennierenrinde direkt st mulieren können, funktioniert das Renin-Angiotensin-System als Überträger der Stimuli, die durch Änderungen der Natriumkonzentration und der Nierendurchblutung hervorgerufen werden.

Die derzeit vorhandenen, teilweise widersprüchlichen Untersuchungsergebnisse erlauben keine eindeutigen Rückschlüsse auf den Einfluß des ACTH bei der Aldosteronsekretion, weder bei Gesunden noch bei Patienten mit terminaler chronischer Nierenin suffizienz. Die Reaktion des Plasma-Aldosteron auf das ACTH scheint vom Renin-Angiotensin-System und den Konzentrationen de Elektrolyte Natrium, Kalium und Magnesium abhängig zu sein (OELKERS 24, OLGAARD 27):
OLGAARD (27) fand bei Nephrektomierten einen deutlich geringere Anstieg der Plasma-Aldosteron Konzentration nach ACTH-Gabe als bei chronisch niereninsuffizienten Patienten mit belassenen Nie ren und führte die schwächere Antwort auf das Fehlen einer durc das Renin-Angiotensin-System vermittelten Basisstimulation zurü Auch von einem Anstieg des zirkulierenden ACTH nach Angiotensin-II Infusion wird berichtet (RAYYIS, 30).
HAUBESCH et al.(13) stellten bei Dialysepatienten im Vergleich gesunden Probanden vor und stärker noch nach der Dialyse erhöht ACTH-Spiegel fest.
Bei Natriummangel kann bereits ein Anstieg des ACTH im Blut, de noch im physiologischen Bereich liegt, eine deutlich verstärkte

Aldosteronsekretion bewirken (JAMES, 14).

Unter normalen Bedingungen hat das Renin-Angiotensin-System die größte Bedeutung für die Aldosteronsekretion beim gesunden Menschen (OELKERS et al. 24, OLGAARD et al. 25).
Dabei konnten OELKERS et al.(24) die Abhängigkeit der Angiotensin-II Wirkungen auf die Aldosteronsekretion und den Blutdruck vom Natriumbestand bei Normalpersonen aufzeigen. Ein Natriumentzug war gefolgt von einer Verschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurve von Angiotensin-II-Aldosteron sowie von einem geringeren vasopressorischen Effekt des Angiotensin. Diese unterschiedlichen Reaktionen der Aldosteronsekretion und des Blutdruckes auf das Angiotensin-II bei bestehendem Natriummangel fördern synergistisch die Natriumretention.
Auch der ACTH-Spiegel im Plasma dürfte einen Einfluß auf die Ansprechbarkeit der Nebennierenrinde auf das Angiotensin-II besitzen. So konnten RAYYIS und HORTON (30) aufzeigen, daß der Aldosteronanstieg nach Angiotensin-II Gaben geringer ausfällt, wenn man zuvor das ACTH mit Hilfe von Dexamethason supprimiert.

Unklarheit herrscht bislang noch bei der Beantwortung der Frage, welche Rolle dem Renin-Angiotensin-System bei der Regulation des Aldosteron im Zustand der terminalen chronischen Niereninsuffizienz zu Teil wird.
OLGAARD (26) beobachtete sowohl bei nephrektomierten als auch bei nicht-nephrektomierten Hämodialysepatienten einen Anstieg der Plasma-Aldosteron Konzentration nach Angiotensin-II Infusion. Die geringere Zunahme des Aldosteron in der Gruppe der Nephrektomierten erklärte OLGAARD mit einer schwächeren Ausgangsstimulation des Aldosteron, der durch das Fehlen des Renin-Angiotensin-Systems bei dieser Gruppe bedingt wird.
Im Gegensatz zu unseren Versuchen steigerte OLGAARD die infundierte Angiotensin-II Dosis bis auf 42 ng/kg/min und erhielt neben dem Aldosteronanstieg auch eine deutliche Erhöhung des arteriellen Blutdruckes.
WELDMANN et al.(47) unterstreichen in einer Arbeit, in der sie deutliche Korrelationen zwischen der Plasma-Aldosteron Konzentration und der Plasma-Renin Aktivität bei chronisch niereninsuffi-

zienten Patienten aufzeigen konnten, die führende Rolle des re
nalen Renin bei der Regulation der Aldosteronsekretion und räu
dem Serumkalium nur eine ergänzende Wirkung ein.
In die gleiche Richtung weisen die Untersuchungen von VETTER e
al.(44), der in der Reninsekretion den Hauptstimulus für die a
renale Aldosteronausschüttung bei chronischer Niereninsuffizie
sieht.

Dagegen konnten von CHANDA (06) Anstiege der Plasma-Renin Akti
tät und der Angiotensin-II Konzentration während der Hämodialy
von Patienten mit terminaler chronischer Niereninsuffizienz au
gezeigt werden, wogegen von SCHNURR eine Abnahme der Plasma-
Aldosteron Konzentration unter der Hämodialyse beschrieben wur
Die Gründe für dieses gegensätzliche Verhalten innerhalb des R
nin-Angiotensin-Aldosteron-Systems während der Hämodialyse
könnten einerseits in der Abnahme des Serumkalium durch die Di
lysebehandlung liegen, die einer Erhöhung der Aldosteron Konze
tration entgegenwirken könnte, andererseits müßte man den dire
Verlust des nur gering an Proteine gebundenen Aldosteron durch
die Hämodialyse berücksichtigen.
Nach Verabreichung von Furosemid kam es bei Patienten mit eing
schränkter Nierenfunktion zu Anstiegen der Plasma-Renin Aktivi
tät und der Angiotensin-II Konzentration, die aber keine verme
te Ausschüttung von Aldosteron aus der Nebenniere zur Folge ha
ten (KLEIN, 16).

Auch die von uns vorgelegten Ergebnisse lassen keinen engen
Zusammenhang zwischen dem Renin-Angiotensin-System und der
Aldosteronkonzentration bei den Patienten mit chronischer
Niereninsuffizienz erkennen, da eine statistisch signifikante
Korrelation des Aldosteron weder mit der Plasma-Renin Aktivitä
noch mit der Angiotensin-II Konzentration gefunden wurde.
Es bleibt offen, unter welchen pathologisch veränderten Bedin-
gungen die Nebenniere eine Stimulation mit Angiotensin-II
nicht adäquat mit einer Aldosteronausschüttung beantwortet.
Die von uns bei den niereninsuffizienten Patienten festgestell
deutliche Beziehung zwischen der erhöhten Serumkaliumkonzentra
und dem Aldosteron bietet einen Ansatzpunkt zur Lösung dieser

Frage. Ähnliche Befunde sind von SCHNURR (36) mitgeteilt worden. Diese Annahme wird von anderen Untersuchern bestätigt, die bereits zu einem früheren Zeitpunkt auf die wichtige Rolle des Kalium bei der Regulation der Aldosteronsekretion bei chronischer Niereninsuffizienz hingewiesen haben (FARFEL et al. 09, HENRICH et al. 12, OLGAARD et al. 25, ROSS 32).
Nach ROSS (32) reichen die geringen Tagesschwankungen des Kaliumspiegels beim Nierengesunden nicht aus, um die Aldosteronsekretion zu beeinflussen. Erst ein deutlicher, anhaltender Anstieg des Serumkalium, wie er infolge der gestörten Ausscheidung bei chronischer Niereninsuffizienz im Endstadium zu beobachten ist, läßt das Kalium in verstärktem Maße in die Regulation des Plasma-Aldosteron eingreifen.
In diesem Zusammenhang sei auf den Patienten 11 hingewiesen, der bei einem Serumkalium von 6,5 und 6,1 mval/l gleichzeitig auch die mit Abstand höchsten Aldosteronkonzentrationen (9331 und 10722 pg/ml) aufzuweisen hatte.
HENRICH et al.(12) stellen die dominierende Stellung eines Abfalls der Kaliumkonzentration zur Suppression der Aldosteronsekretion bei chronischer Niereninsuffizienz heraus, der selbst solchen Stimuli der Aldosteronfreisetzung wie Volumenmangel und erhöhter Plasma-Renin Aktivität entgegenwirken kann.
Nach WALKER und COOKE (46) stellt das intrazelluläre Kalium den Hauptstimulus für eine vermehrte Aldosteronsekretion dar. Hiernach würden alle Vorgänge, die den intrazellulären Kaliumeinstrom fördern, trotz eines Abfalles des extrazellulären Kaliumspiegels zu einer gesteigerten Aldosteronausschüttung Anlaß geben.
Eine deutliche Korrelation zwischen dem Abfall des Serumkalium und dem Rückgang der Aldosteronkonzentration während der Hämodialyse fand OLGAARD (25) bei den nephrektomierten Patienten, jedoch nicht bei Patienten mit belassenen Nieren.
Eine verminderte Funktion des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz leichteren Schweregrades und Hyperkaliämie beobachteten WEIDMANN et al. (48), während normokaliämische Patienten auch normale Renin- und Aldosteronspiegel aufwiesen. Sie schlossen daraus, daß die Erhaltung einer normalen Kaliumkonzentration im Serum bei diesen

Patienten von der Anwesenheit eines funktionsfähigen Renin-Angi
tensin-Aldosteron-Systems abhängig ist. Dabei ist unklar, welch
Zielorgan das Aldosteron in diesen Fällen hat oder in welcher
Weise die insuffiziente Niere die Aldosteron-Wirkung erbringen
kann. EDMONDS und GODFREY (08) fanden nach Injektion von Aldo-
steron eine Steigerung der Reabsorption von Natrium und Wasser
im menschlichen Kolon, sodaß möglicherweise die Mukosa des Dick
darmes einen weiteren Angriffspunkt für die Aldosteronwirkung
darstellt.

Auch unter Berücksichtigung der teilweise anderslautenden Erge
nisse anderer Untersucher lassen sich die von uns aufgestellte
Thesen in die bisherigen Erkenntnisse über das Renin-Angiotensi
Aldosteron-System im Stadium der chronischen Niereninsuffizienz
einordnen.

5. Schlußfolgerungen.

Aus den vorgelegten Untersuchungen lassen sich abschließend die nachfolgenden Aussagen über die Funktionsfähigkeit des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei terminaler chronischer Niereninsuffizienz ableiten:

1. Die Infusion einer Angiotensin-II Menge, die beim Nierengesunden zu einer Suppression der Plasma-Renin Aktivität führt, bewirkt bei Patienten mit terminaler chronischer Niereninsuffizienz keinen Abfall der Plasma-Renin Aktivität.

Daraus kann man schließen, daß der normalerweise vorhandene, von Angiotensin-II ausgehende negative Feedback für die Plasma-Renin Aktivität bei terminaler chronischer Niereninsuffizienz nicht vorhanden ist, wenngleich bei anderen Untersuchungen eine Abhängigkeit der Angiotensin-II Konzentration von der jeweiligen Renin Aktivität gefunden worden ist.

2. Die Infusion einer nicht-blutdrucksteigernden Angiotensin-II Dosis hat bei Patienten mit terminaler chronischer Niereninsuffizienz keinen Anstieg der Plasma-Aldosteron Konzentration zur Folge.

Diese Beobachtungen, die sich auch mit anderen Untersuchungsergebnissen decken, die bei der Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems erzielt worden sind, sprechen dafür, daß im Stadium der terminalen chronischen Niereninsuffizienz andere Faktoren die Regulation der Aldosteronsekretion übernehmen.
Nach unseren Ergebnissen könnte dabei dem Serumkalium eine wichtige Rolle bei der Regulation des Aldosteron zukommen.

Bei Patienten mit terminaler chronischer Niereninsuffizienz scheint ein Renin-Angiotensin-Aldosteron-System nicht vorhanden zu sein; vielmehr scheint ein Renin-Angiotensin-System ohne Rückkopplung zu existieren.

6. Zusammenfassung.

An acht gesunden Personen und fünfzehn Patienten mit terminaler chronischer Niereninsuffizienz aus dem Heimdialyseprogramm wurden die Auswirkungen einer nicht-hypertensiven Angiotensin-II Infusion auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System untersucht.

Bei den Gesunden war unter der Angiotensin-II Infusion ein Abfall der Plasma-Renin Aktivität zu beobachten, während in der Patientengruppe kein Rückgang der Plasma-Renin Aktivität auftra Demnach scheint ein Feedback-Mechanismus zwischen der Angiotensin-II Konzentration und der Plasma-Renin Aktivität bei der ter minalen chronischen Niereninsuffizienz nicht mehr zu bestehen.

Ein signifikanter Anstieg der Plasma-Aldosteron Konzentration nach der Angiotensin-II Zufuhr konnte bei den Patienten mit ter minaler chronischer Niereninsuffizienz ebenfalls nicht nachgewi sen werden.
Der Einfluß des Angiotensin auf die Aldosteronsekretion nimmt a scheinend im Verlauf der chronischen Niereninsuffizienz immer weiter ab, sodaß im Endstadium des chronischen Nierenversagens andere Faktoren für die Regulation des Aldosteron an Bedeutung gewinnen.
Die von uns gefundene Korrelation der Plasma-Aldosteron Konzentration mit dem Serumkalium deutet darauf hin, daß dieser Elektrolyt zu diesen regulierenden Faktoren bei der terminalen chro nischen Niereninsuffizienz gehören könnte.

Der fehlende Feedback-Mechanismus und der Verlust der Stimulationsfähigkeit von Aldosteron durch Angiotensin-II lassen vermuten, daß im Finalstadium der chronischen Niereninsuffizienz anstelle des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems nur noch ein "eingleisiges" Renin-Angiotensin-System vorhanden ist.

Dabei müssen weitere Untersuchungen zeigen, inwieweit die Grund erkrankung, die zur chronischen Niereninsuffizienz geführt hat, die Entwicklung der Funktionseinschränkung des Renin-Angiotensi Aldosteron-Systems beschleunigen kann.

7. Literaturverzeichnis.

(01) BANZHAF, R.
Stimulationsverhalten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei Patienten nach Nierentransplantation
Inauguraldissertation, Düsseldorf 1980

(02) BRICKER, N.S., S. KLAHR, R.E. RIESELBACH
The functional adaption of the diseased kidney
I. Glomerular filtration rate
J. Clin. Invest. 43, (1964), 1915

(03) BRICKER, N.S.
The control of sodium excretion with normal and reduced nephron populations. The pre-eminence of third factor.
Amer. J. Med. 43, (1967), 313

(04) BRICKER, N.S., L.G. FINE
The trade-off hypothesis: current states
Kidney Int. 13, Suppl.8, (1978), S-5

(05) BRITTON, K.E.
Renin and renal autoregulation
Lancet 2, (1968), 329

(06) CHANDA, G.
Inauguraldissertation in Vorbereitung, Düsseldorf

(07) CRASWELL, P.W., V.N. HIRD, R.A. BAILLOD, G. KU, J.S. ROBERTSON, Z. VARGHESE, J.F. MOORHEAD
Plasma renin activity (PRA) in 89 patients on regular hämodialysis
Proc. Europ. Dial. Transplant. Ass. 9, (1972), 154

(08) EDMONDS, C.J. , R. GODFREY
A simple method of measuring transmucosal P.D. in man and its clinical applications
Clin. Sci. 38, (1970), 11P

(09) FARFEL, Z., A. IANA, H.E. ELIAHAOU
Presence of Insulin-Renin-Aldosterone-Potassium interrelationship in normal subjects, disrupted in chronic hemodialysis patients
J. Clin. Endocrinol. Metab. 47, (1978), 1

(10) GORDON, R.D., O. KUCHEL, G.W. LIDDLE, D.P. ISLAND
Role of the sympathetic nervous system in regulating renin and aldosterone production in man
J. Clin. Invest. 46, (1967), 599

(11) HANNON, R.C, R.P. DERUYCK, J.V. JOOSSENS, A.K. AMERY
Disappearance rate of endogenous renin from the plasma after bilateral nephrectomy in humans

(12) HENRICH, W.L., F.H. KATZ, P.B. MOLINOFF, R.W. SCHRIER
Competitive effects of hypokalemia and volume depletion on plasma renin activity, aldosterone and catecholamine concentrations in haemodialysis patients
Kindney Int. 12, (1977), 279

(13) HRUBESCH, M., H. WAGNER, H. LOEW, W.H. HAUSS
Veränderungen des endokrinen Systems unter chronischer Hämodialyse
Mat. Med. Nordmark 27, (1975), 304

(14) JAMES, V.H.T., J. LANDON, R. FRASER
Some observations on the control of corticosteroid secretion in man
Mem. Soc. Endocrinol. 17, (1968), 141

(15) KAHN, Th., G. MOHAMMAD, M.E. BORNIA, R.M. STEIN, L.K. KRAKOFF
Control of plasma reninactivity in chronic stable renal disease
J. Lab. Clin. Med. 85, (1975), 637

(16) KLEIN, M.
Die Stimulationsfähigkeit des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Inauguraldissertation, Düsseldorf 1981

(17) KORNERUP, H.J.
The influence of different sodium loads on renin release in hypertensive and normotensive states of chronic renal failure
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 38,(1978), 147

(18) KOTCHEN, T.A., E.L. KNIGHT, M. KASHGARIAN, P.J. MULROW
A study of the renin-angiotensin-system in patients with severe renal insufficiency
Nephron 7, (1970), 317

(19) KUPPERS, H.
Die Bedeutung des Angiotensin-II bei der Hypertoniediagnostik.
Ein Beitrag zur Physiologie und Pathophysiologie des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
Habilitationsschrift Düsseldorf 1980

(20) KUPPERS, H., E. SCHNURR, B. GRABENSEE
Aussagefähigkeit der Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems als Suchtest auf Hypertonie
Dtsch. Med. Wschr. 102, (1971), 693

(21) KÜPPERS, H., K. WIESEN, E. SCHNURR
Determinations of plasma angiotensin-II concentration: reliability of practical method for clinical purpose
Clin. Chim. Acta 71, (1976), 469

(22) NAIRN, R.C., K.B. FRASER, C.S. CHADWICK
The histological localization of renin with fluorescent antibody
Brit. J. exp. Path. 40, (1959), 455

(23) NILSSON, O.
The adrenergic innervation of the kidney
Lab. Invest. 14, (1965), 1392

(24) OELKERS, W., J.J. BROWN, R. FRASER, A.F. LEVER, J.J. MORTON J.J.S. ROBERTSON
Sensitization of the adrenal cortex of angiotensin-II in sodium-deplete man
Circ. Res. 34, (1974), 69

(25) OLGAARD, K., S. MADSEN
Regulation of plasma aldosterone in anephric and non-nephrectomized patients hemodialysis treatment
Acta Med. Scand. 201, (1977), 457

(26) OLGAARD, K., S. MADSEN, M. HAMMER
The adrenocortical response to angiotensin-II infusion in anephric and non-nephrectomized patients on regular hemodialysis
Acta Med. Scand. 202, (1977), 213

(27) OLGAARD, K., S. MADSEN
Aldosterone response to ACTH-stimulations in anephric and non-nephrectomized patients on regular hemodialysis
Acta Med. Scand. 201, (1977), 77

(28) OPARIEL, S., T. KOERNER, E. HABER
Effects of pH and enzyme inhibitors on parent generation of angiotensin-I in human plasma
J. Clin. Endocrinol. Metab. 39, (1974), 965

(29) PAGE, J.H., F.M. BUMPUS
Handbuch der experimentellen Pharmakologie
Band 37: Angiotensin, 455
Springer Verlag, New York, Heidelberg, Berlin 1974

(30) RAYYIS, S.S., R. HORTON
Effect of angiotensin-II on adrenal and pituitary function in man
J. Clin. Endocrinol. 32, (1972), 539

(31) RICK, W.
Klinische Chemie und Hämatologie
4. Auflage 1976
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

(32) ROSS, E.J.
Aldosterone and aldosteronism
Lloyd-Luke Ltd.
49 Newmann-Street, London

(33) SCHALEKAMP, M.A., D.G. BEEVERS, J.D. BRIGGS, J.J. BROWN, D.L. DAVIS, R. FRASER, M. LEBEL, A.F. LEVER, A. MEDINA, J.J. MORTON, J.J.S. ROBERTSON
Hypertension in chronic renal failure
An abnormal relation between sodium and the renin-angiotensin-system
Am. J. Med. 55, (1973), 379

(34) SCHALEKAMP, M.A.D.H., M.P.A. SCHALEKAMP-KUYKEN, M. de MOOR-FRUYTIER, Th. MEININGER, D.J. VAANDRAGER-KRANENBURG, W.H. BIRKENHÄGER
Interrelationships between blood pressure, renin, renin substrate and blood volume in terminal renal failure
Clin. Sci. 45, (1973), 417

(35) SCHMIDT, J., W. TOPEL, P.K.H. SCHMIDT, W. DUTZ, D. STRANG-FELD, J. SCHABEL, P. MÜLLER
Die Plasma-Renin-Aktivität vor und nach bilateraler Nephrektomie bei terminaler Niereninsuffizienz im Vergleich mit Blutdruck, Natrium im Serum und Blut-volumen
Dtsch. Ges. Wesen 29, (1974), 207

(36) SCHNURR, E.
Der Einfluß der Hämodialyse auf die Plasma-Aldosteron Konzentration
Habilitationsschrift, Düsseldorf 1976

(37) SCHNURR, E.
Unveröffentlichte Ergebnisse

(38) TOBIAN, L.
Interrelationship of eletrolytes, iuxtaglomerular cells and hypertension
Physiol. Rev. 40, (1960), 280

(39) TOBIAN, L.
Sodium, renal arterial distension and the iuxtaglo-merular apparatus
Canad. Med. Ass. J. 90, (1964), 160

(40) TOBIAN, L.
Renin release and its role in renal function and the control of salt balance and arterial pressure
Fed. Proc. 26, (1966), 48

(41) VANDER, A.J.
Control of renin release
Physiol. Rev. 47, (1967), 359

(42) VANDER, A.J.
Effect of catecholamines and the renal nerves on renin secretion in anesthetized dogs
Amer. J. Physiol. 209, (1965), 659

(43) VERNIORY, A., P. POTVLIEGE, J.J. VAN GEERTRUYDEN, P. VEREERSTRAETEN, P. KINNAERT, M. STAROUKINE, C. TOUSSAINT
Renin and control of arterial blood pressure during renal failure treated by haemodialysis and by transplantation
Clin. Sci. 42, (1972), 685

(44) VETTER, W., K. ZARUBA, H. ARMBRUSTER, R. BECKERHOFF, G. RECK, W. SIEGENTHALER
Plasmaaldosteron und Plasmareninaktivität bei terminalem Nierenversagen
Schweiz. Med. Wschr. 104, (1974), 1799

(45) WAGERMARK, J., U. UNGERSTEDT, A. LJUNGQVIST
Sympathetic innervation of the iuxtaglomerular cells of the kidney
Circulat. Res. 22, (1968), 149

(46) WALKER, W.G., C.R. COOKE
Plasma aldosterone regulation in anephric man
Kidney Int. 3, (1973), 1

(47) WEIDMANN, P., J. DeLIMA, D. HIRSCH, M.H. MAXWELL
Dynamic studies of plasma aldosterone in patients with terminal renal failure
10. Symposium der Gesellschaft für Nephrologie, 1974

(48) WEIDMANN, P., M.H. MAXWELL, P. ROWE, R. WINER, S.G. MOSSRY
Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the regulation of plasma potassium in chronic renal disease
Nephron 15, (1975), 35

(49) WERNING, C., W. SIEGENTHALER
Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System in pathophysiologischer Sicht
Klin. Wschr. 47, (1969), 1247

(50) WERNING, C., K. BAUMANN, P. WEIDMANN, E. GYSLING, W. SIEGENTHALER
Die Plasmareninaktivität bei dekompensiertem und nicht-dekompensiertem Diabetes insipidus
Zugleich ein Beitrag zur Regulation der Reninsekretion
Schweiz. Med. Wschr. 99, (1969), 661

(51) WINER, N., D.S. CHOKSHI, M.S. YOON, A.D. FREEDMAN
Adrenergic receptor mediation of renin secretion
J. Clin. Endocrinol. 29, (1969), 1168

Lebenslauf.

Am 26. Oktober 1954 wurde ich, Gottfried Schellenberg, als Sohn des Schreiners Günter Schellenberg und seiner Frau Elisabeth Schellenberg, geb. Janetzko, in Zeitz geboren.
Die Einschulung in die Katholische Volksschule an der Färberstraße, Düsseldorf, erfolgte im Frühjahr 1961.
Im Jahre 1965 wechselte ich dann auf das mathematisch-naturwissenschaftliche Lessing-Gymnasium in Düsseldorf, an dem ich im Mai 1973 die Reifeprüfung ablegte.

In den Monaten Mai bis Oktober des gleichen Jahres war ich als Krankenpflegehelfer auf der Urologischen Männerstation der Universitätskliniken Düsseldorf tätig.

Das Studium der Medizin begann ich im Wintersemester 1973/74 an der Universität Düsseldorf.
Im August 1975 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung, genau ein Jahr danach legte ich den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. Den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung absolvierte ich im August 1978.
Im November 1979 schloß ich mein Medizinstudium mit dem bestandenen dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und der erhaltenen Approbationsurkunde ab.

Seit Februar 1980 leiste ich meinen Wehrdienst als Stabsarzt am Institut für Wehrmedizin und Hygiene, Ernst-Rodenwaldt-Institut, in Koblenz in der Abteilung für Physiologische Chemie ab.

Mein besonderer Dank gebührt Herrn Professor Dr. E. SCHNURR für die Überlassung des Themas und die freundliche Beratung und Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen und seine Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Herrn Professor Dr. W. SCHNEIDER möchte ich dafür danken, daß er die Durchführung der Untersuchungsreihe an seiner Klinik ermöglicht hat.

Herrn Dr. D. HEIN, Herrn Priv. Doz. Dr. Th. KÖNIGSHAUSEN und Herrn Priv. Doz. Dr. h. KÜPPERS danke ich für ihre Hilfe bei der Einbestellung und der Betreuung der Patienten.

Für die freundliche Unterstützung bei den radioimmunologischen bestimmungen sei den Damen im nephrologischen Labor herzlich gedankt.

Ein herzliches Dankeschön für ihren persönlichen Einsatz als freiwillige, gesunde Probanden an Gerda, Lasse, Norbert, Lutz, Klaus, Bruno und Martin.

Den Patienten der Heimdialyse der I.Medizinischen Klinik A, die sich freiwillig für die Untersuchungen zur Verfügung gestellt haben, sage ich hiermit recht herzlichen Dank.

	Normalpersonen	Patienten
PRA 0.h	1,96 ± 0,43	5,64 ± 2,63
PRA 1.h	1,55 ± 0,33	5,52 ± 2,06
PRA 2.h	1,12 ± 0,34	4,32 ± 2,15
PRA 3.h	1,35 ± 0,45	4,43 ± 1,88
AII 0.h	9,30 ± 1,90	10,05 ± 2,47
AII 3.h	57,00 ± 13,60	53,80 ± 15,07
PAC 0.h	545,90 ± 263,60	1306,30 ± 616,60
PAC 1.h	818,90 ± 287,40	1579,50 ± 455,60
PAC 2.h	635,60 ± 221,40	1246,00 ± 453,80
PAC 3.h	495,20 ± 261,90	1564,50 ± 722,20
Na 0.h	143,10 ± 0,80	140,90 ± 2,10
Na 3.h	138,90 ± 1,70	138,50 ± 0,96
K 0.h	4,30 ± 0,10	5,06 ± 0,18
K 3.h	4,20 ± 0,03	5,03 ± 0,17
MAP 0'	91,93 ± 2,21	103,50 ± 2,99
MAP 2'	91,66 ± 2,75	108,74 ± 3,45
MAP 30'	92,82 ± 2,68	109,31 ± 3,33
MAP 60'	93,18 ± 2,54	108,93 ± 3,16
MAP 90'	94,07 ± 2,53	107,17 ± 2,66
MAP 120'	93,18 ± 2,83	106,93 ± 2,36
MAP 150'	94,07 ± 2,86	107,84 ± 2,53
MAP 180'	93,80 ± 2,55	106,79 ± 2,59

Tabelle 4: Mittelwerte und SEM für die Plasma-Renin-Aktivität (PRA, ng/ml/h), Angiotensin-II (AII, pg/ml), Plasma-Aldosteron-Konzentration (PAC, pg/ml), Natrium (Na, mmol/l) und Kalium (K, mmol/l) sowie den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP, mmHg) bei den Normalpersonen und Patienten.

Norm.-Pers. Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8
Inf. A-II Dosis	1,40	1,70	1,80	2,10	2,30	2,50	2,80	3,00
PRA 0.h	4,15	2,96	0,97	2,34	2,21	1,70	0,33	1,07
PRA 1.h	2,94	2,52	1,13	2,23	1,54	1,15	0,47	0,38
PRA 2.h	2,45	1,34	0,48	2,14	----	0,96	0,22	0,26
PRA 3.h	2,88	2,59	0,39	2,24	----	0,94	0,21	0,18
AII 0.h	8,45	7,68	4,80	3,60	14,40	19,60	6,20	9,70
AII 3.h	21,51	15,78	74,90	33,20	-----	99,80	51,10	103,00
PAC 0.h	------	263,00	------	------	554,90	164,00	185,00	1562,60
PAC 1.h	325,00	564,00	------	------	1634,70	397,00	202,00	1790,50
PAC 2.h	765,00	332,00	------	------	------	292,00	338,00	1451,10
PAC 3.h	311,00	151,00	------	------	------	237,00	239,00	1538,30
Na 0.h	140,00	144,00	145,00	140,00	143,00	144,00	147,00	142,00
Na 3.h	132,00	134,00	140,00	140,00	------	138,00	145,00	143,00
K 0.h	4,70	3,90	4,30	4,20	4,50	4,20	4,30	4,60
K 3.h	4,60	3,90	4,30	3,90	----	4,10	4,50	4,20

Tabelle 5: Infundierte Angiotensin-II Dosis (ng/kg/min), Plasma-Renin-Aktivität (PRA, ng/ml/h), Angiotensin-II (AII, pg/ml), Plasma-Aldosteron-Konzentration (PAC, pg/ml), Natrium (Na, mmol/l) und Kalium (K, mmol/l) bei den Normalpersonen 1-8.

Patient Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8
Inf. A-II Dosis	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
PRA 0.h	0,8	3,7	1,4	1,14	0,16	2,0	41,2	0,20
PRA 1.h	0,8	2,3	2,1	0,12	0,90	2,0	46,2	0,07
PRA 2.h	0,4	4,1	2,4	0,10	0,33	2,0	33,5	0,06
PRA 3.h	0,6	3,7	2,1	0,11	0,68	1,1	29,2	0,06
AII 0.h	5,2	6,6	7,0	3,1	2,7	3,8	39,5	12,7
AII 3.h	102,0	24,1	43,9	200,0	13,0	8,9	47,0	----
PAC 0.h	133,0	1079,0	421,0	167,0	211,0	2685,0	2074,0	107,0
PAC 1.h	158,0	2127,0	500,0	377,0	942,0	4692,0	2963,0	102,0
PAC 2.h	134,0	1553,0	438,0	258,0	447,0	1127,0	3030,0	115,0
PAC 3.h	109,0	1408,0	365,0	193,0	549,0	883,0	3047,0	99,0
Na 0.h	140,0	132,0	136,0	140,0	134,0	143,0	138,0	142,0
Na 3.h	140,0	130,0	134,0	140,0	136,0	144,0	138,0	141,0
K 0.h	4,3	5,2	5,1	6,0	4,3	5,3	5,3	4,2
K 3.h	5,4	4,8	4,4	6,1	4,3	5,6	5,7	4,1

Tabelle 6: Infundierte Angiotensin-II Dosis (ng/kg/min), Plasma-Renin-Aktivität (PRA, ng/ml/h), Angiotensin-II (AII, pg/ml), Plasma-Aldosteron-Konzentration (PAC, pg/ml), Natrium (Na, mmol/l) und Kalium (K, mmol/l) bei den Patienten 1-8.

Patient Nr.	9	10	11	12	13	14	15
Inf. A-II Dosis	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
PRA 0.h	3,9	2,7	8,9	4,8	8,9	2,5	2,3
PRA 1.h	3,6	1,9	5,0	7,3	6,9	2,0	1,6
PRA 2.h	3,3	1,4	6,5	5,4	8,7	2,3	1,8
PRA 3.h	5,3	0,2	6,7	5,3	7,4	2,2	1,8
AII 0.h	3,9	5,7	17,0	12,1	18,7	7,9	4,9
AII 3.h	9,0	5,8	38,9	16,7	80,8	32,8	130,5
PAC 0.h	181,0	218,0	9331,0	152,0	2267,0	374,0	194,0
PAC 1.h	498,0	260,0	5536,0	367,0	3297,0	1522,0	351,0
PAC 2.h	780,0	549,0	6868,0	332,0	2089,0	773,0	197,0
PAC 3.h	497,0	352,0	10722,0	243,0	4239,0	559,0	202,0
Na 0.h	146,0	143,0	138,0	138,0	138,0	168,0	137,0
Na 3.h	144,0	142,0	138,0	138,0	136,0	140,0	137,0
K 0.h	4,9	4,3	6,5	4,4	4,9	5,8	5,4
K 3.h	5,4	4,4	6,1	4,4	5,1	4,6	5,1

Tabelle 7: Infundierte Angiotensin-II Dosis (ng/kg/min), Plasma-Renin-Aktivität (PRA, ng/ml/h), Angiotensin-II (AII, pg/ml), Plasma-Aldosteron-Konzentration (PAC, pg/ml), Natrium (Na, mmol/l) und Kalium (K, mmol/l) bei den Patienten 9-15.

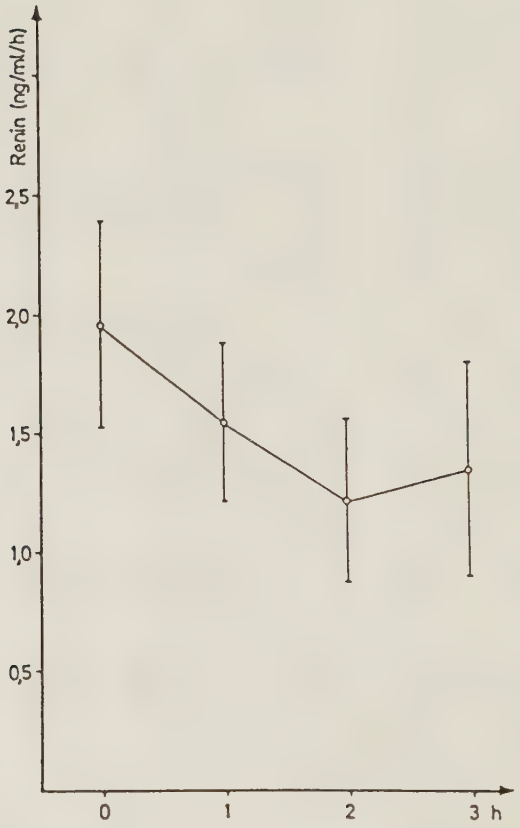


Abb. 1: Plasma-Renin Aktivität (x±SEM) bei den Normalpersonen während Angiotensin-II Infusion.

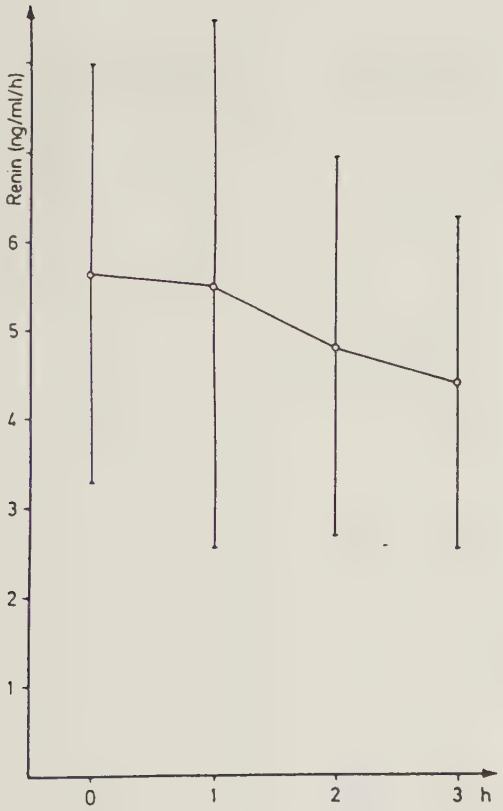


Abb. 2: Plasma-Renin Aktivität (x±SEM) bei den Dialysepatienten während Angiotensin-II Infusion.

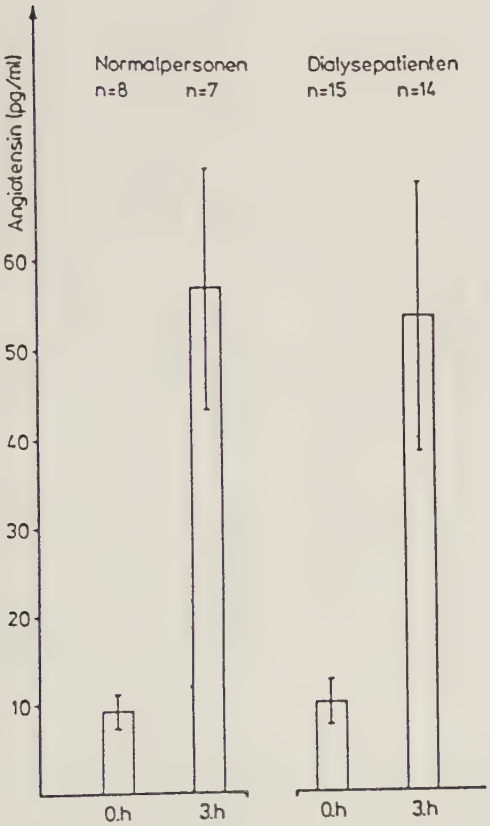


Abb. 3: Angiotensin-II Konzentrationen (x±SEM) vor und nach Hypertensin^{R}-Ciba Infusion bei den Normalpersonen ($p<0,01$) und bei den Dialysepatienten ($p<0,05$).

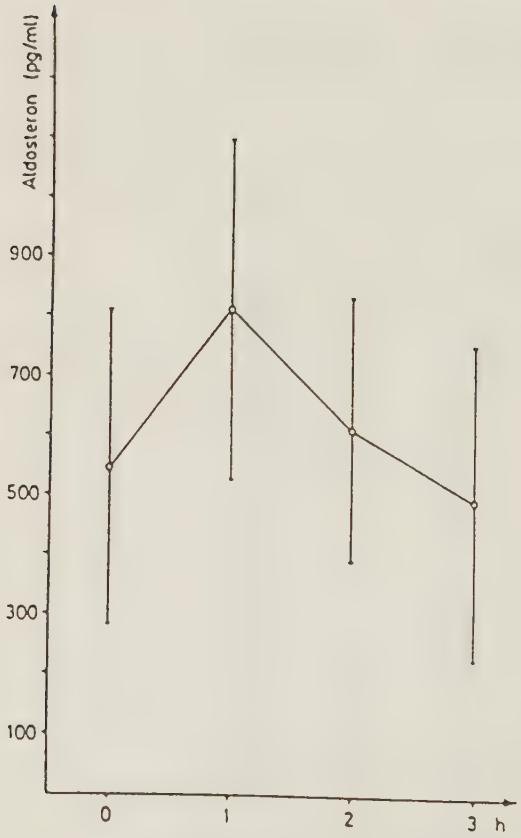


Abb. 4: Plasma-Aldosteron Konzentration (x±SEM) bei den Normalpersonen während Angiotensin-II Infusion.

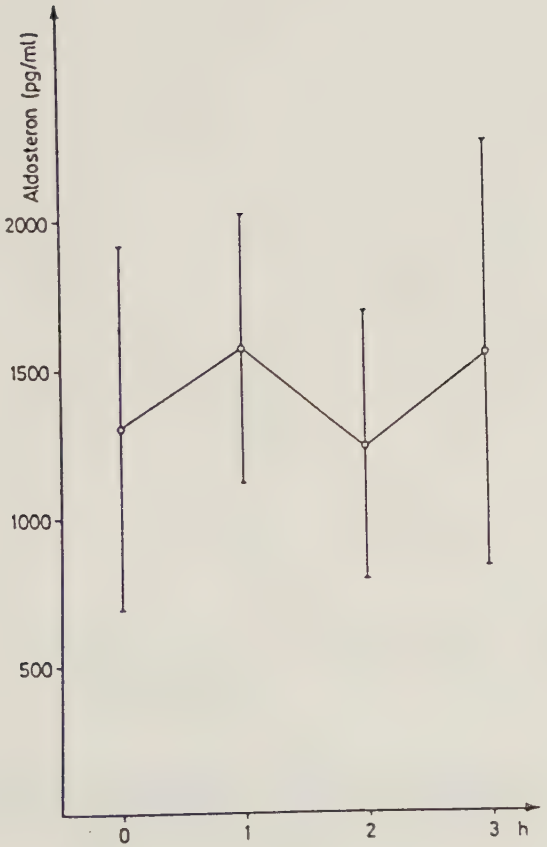


Abb. 5: Plasma-Aldosteron Konzentration (x±SEM) bei den Dialysepatienten während Angiotensin-II Infusion.

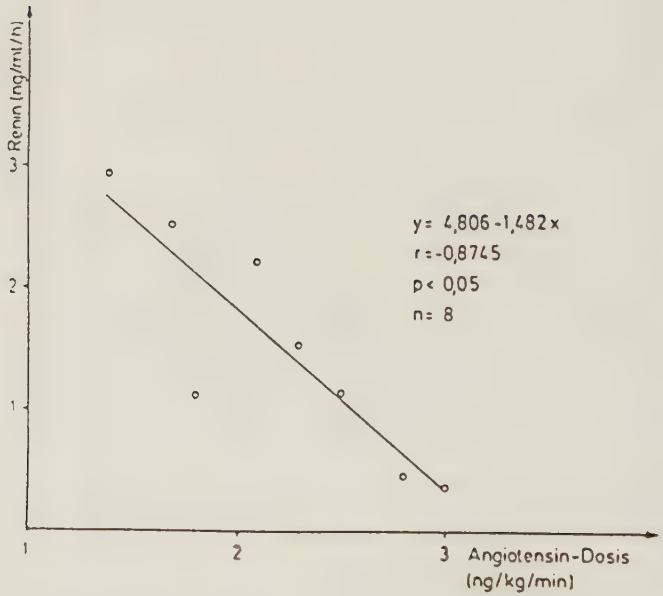


Abb. 6: Plasma-Renin Aktivität bei den Normalpersonen nach der ersten Stunde in Abhängigkeit von der infundierten Angiotensin-II Dosis.

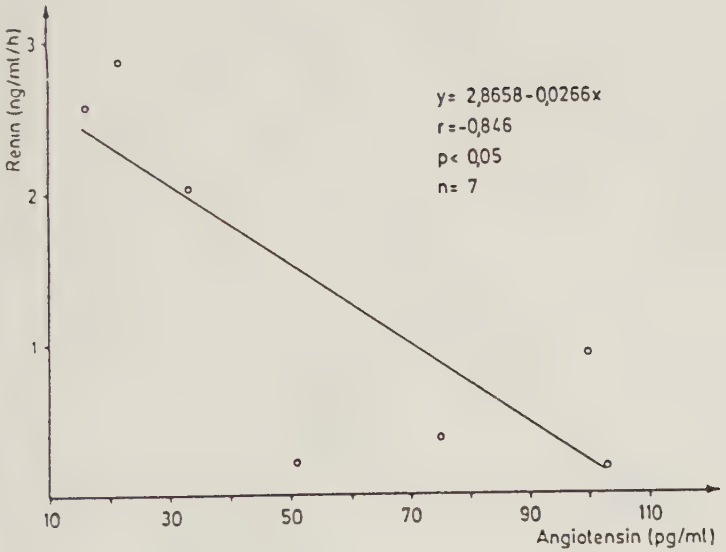


Abb. 7: Plasma-Renin Aktivität bei den Normalpersonen nach der dritten Stunde in Abhängigkeit von der Angiotensin-II Konzentration der dritten Stunde.

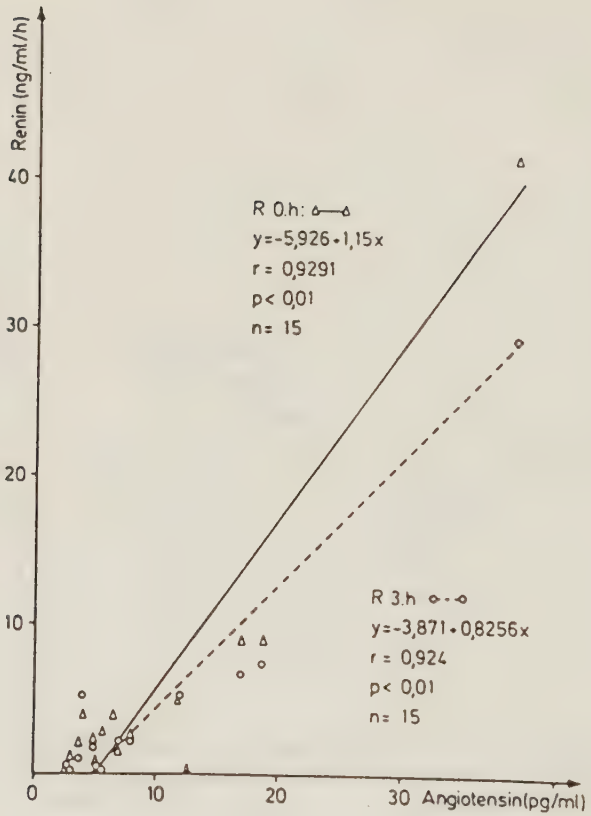


Abb. 8: Plasma-Renin Aktivität bei den Dialysepatienten zu Beginn und nach der dritten Stunde in Abhängigkeit von der Angiotensin-II Ausgangskonzentration.